Maligne Non-Hodgkin-Lymphome mit gastrointestinaler Erstmanifestation

Gerhard Hackl

Diss München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544309_0025

Aus der Medizinischen Klinik III im Klinikum
Großhadern der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. W. Wilmanns

MALIGNE NON-HODGKIN-LYMPHOME MIT GASTROINTESTINALER ERSTMANIFESTATION

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Hackl
aus
Miesbach

im Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. W. Siegert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Wilmanns

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Ich bedanke mich bei
Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. Siegert,
der mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglichte
und bei meiner Frau Sonja für die Schreibarbeit.

Seite

A. Einleitung 3

I. Maligne Non-Hodgkin-Lymphome 3

II. Histologische Klassifikationen 4

III. Stadieneinteilung 11

B. Ziele der vorliegenden Arbeit 13

C. Methoden 14

I. Methodische Grundlagen 14

II. Kasuistiken 15

D. Ergebnisse 28

I. Beschwerden bei Erstmanifestation 28

II. Alters- und Geschlechtsverteilung 29

III. Diagnostische Verfahren 30

IV. Laborbefunde 32

V. Stadien 34

VI. Lokalisationen 37

VII. Histologische Befunde 40

VIII. Therapie 41

IX. Prognose 42

E. Literaturübersicht 48

F. Diskussion 57

	Seite
G. Zusammenfassung	69
H. Literaturübersicht	71
I. Abkürzungen	78
J. Anhang (Zytostatische Therapie)	79

A. Einleitung

Lymphome sind maligne Erkrankungen des lymphoretikulären Systems, die 1832 erstmals von Thomas Hodgkin beschrieben wurden. Durch Sternberg (1898) und Reed (1902) wurde hiervon der Morbus Hodgkin abgegrenzt und histologisch definiert. Die große Gruppe der anderen Lymphome wurde mit dem Ausschlußbegriff Non-Hodgkin-Lymphome bezeichnet und ist dadurch naturgemäß sehr heterogen.

I. Maligne Non-Hodgkin-Lymphome

Die Ätiologie der Non-Hodgkin-Lymphome ist unklar. Es wird jedoch vermutet, daß das Immunsystem bei ihrer Entstehung eine entscheidende Rolle spielt. So haben Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten ein deutlich größeres Risiko an einem Non-Hodgkin-Lymphom zu erkranken. Unter den erworbenen Immundefekten nimmt die iatrogene Immunsuppression zum Beispiel im Rahmen von Organtransplantationen und zytostatischer Therapie einen wichtigen Platz ein.

Die Häufigkeit der Non-Hodgkin-Lymphome beträgt 3 % aller malignen Erkrankungen. Befallen werden prinzipiell alle Altersgruppen, besonders aber jene des mittleren und höheren Lebensalters. Männer sind ein- bis zweimal häufiger betroffen als Frauen.

Obwohl Lymphome vorwiegend in Lymphknoten entstehen gibt es eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Non-Hodgkin-Lymphomen, die sich primär an einem extralymphatischen Organ manifestieren.

Derartige extranodale Formen fand Freeman bei 24 % der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Er unter-

suchte eine Gruppe von 8767 Patienten (16).
Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Arbeitsgruppe in Zürich. Sie fand bei 90 Patienten mit malignem Lymphom in 22 % einen primären extranodalen Befall (18).
Ein extranodaler Befall kann prinzipiell in allen Organen beobachtet werden: Haut, Lunge, Zentralnervensystem, Milz, Leber, Knochenmark etc. Das am weitaus häufigsten primär befallene Organsystem ist der Gastrointestinaltrakt. Freeman beschreibt einen gastrointestinalen Befall bei 38 % der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. Innerhalb des Magen-Darm-Trakts ist der Magen mit 24 % am häufigsten betroffen.Es folgen der Mesopharynx mit rund 10 % und der Dünndarm mit 8 %. Kolon und Rektum zusammen stellen 6 % der extranodalen Lokalisationen (16).

II. Histologische Klassifikationen

Die malignen Lymphome wurden in der klassischen Pathologie nach hervorstechenden morphologischen Merkmalen in Lymphosarkome (lymphozytisch und lymphoblastisch), gigantofollikuläre Lymphome (Brill-Symmers) und Retikulumsarkome unterteilt. Diese Einteilung fand sich auch in der verbreiteten Klassifikation von Jackson und Parker wieder (25).

Eine zunehmende Berücksichtigung des klinischen Krankheitsverlaufes führte zur Formulierung einer neuen Klassifikation durch Rappaport (43).

Weitgehend unabhängig von Rappaport entwikkelten verschiedene nationale Studiengruppen neuere Schemata zur Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome, zum Teil unter Einbeziehung immunologischer und zellphysiologischer Parameter.
Folgende Klassifikationen haben eine größere Bedeu-

tung erlangt:
die Klassifikationen von Rappaport (Washington D. C.), Lennert (Kieler Klassifikation), Lukes und Collins (Los Angeles-Nashville), Dorfman (Stanford), Benett, Farrer-Brown und Henry (NLIC = National Lymphoma Investigation Classification, Großbritanien), und eine von der WHO vorgeschlagene Einteilung. Ich möchte mein Hauptaugenmerk auf die Klassifikationen von Rappaport und Lennert richten.

Rappaport Klassifikation

Sie stellt heute die im nordamerikanischen Raum am weitesten verbreitete Einteilung dar. Der größte Teil der Literatur bezieht sich auf diese Klassifikation, die Rappaport im Jahre 1966 formulierte (43). Die Einteilung in Subtypen basiert ausschließlich auf histomorphologischen Kriterien und berücksichtigt zusätzliche Daten des klinischen Krankheitsverlaufs (Tabelle 1).

Tabelle 1

Rappaport Klassifikation

Nodular and/or diffuse:
Well differentiated lymphocytic
Poorly differentiated lymphocytic
Mixed
Histiocytic
Undifferentiated

Diese Klassifikation wurde in der Folge ergänzt und entsprechend neuerer Erkenntnisse der Immun-

zytologie und Zytochemie modifiziert (Tabelle 2).

Tabelle 2 (29, 40)

Rappaport Klassifikation

Nodular
- Lymphocytic, well differentiated
- Lymphocytic, poorly differentiated
- Mixed, lymphocytic and histiocytic
- Histiocytic

Diffuse
- Lymphocytic, well differentiated without plasacytoid features
- Lymphocytic, well differentiated with plasmacytoid features
- Lymphocytic, poorly differentiated without plasmacytoid features
- Lymphocytic, poorly differentiated with plasmacytoid features
- Lymphoblastic, convuluted
- Lymphoblastic, non-convoluted
- Mixed, lymphocytic and histiocytic
- Histiocytic without sclerosis
- Histiocytic with sclerosis
- Burkitt's tumor
- Undifferentiated

Malignant lymphoma, unclassified

Composite lymphoma

Beibehalten wurde die prognostisch relevante Zweiteilung in noduläre und diffuse Lymphome. Noduläre Lymphome haben durchwegs eine günstigere Prognose als diffuse (40). Folgende Änderungen der Subklassifikationen wurden in der neuesten Modifikation vorgenommen: Von den lymphozytischen Lymphomen wurden Untergruppen mit plasmazytoider Differenzierung abgetrennt. Dieses Vorgehen scheint nur dann gerechtfertigt, wenn neben morphologischen Kriterien immunologische Methoden eine tatsächliche lymphoplasmazytoide Entität beweisen. Auf Grund einer rein

morphologischen Untersuchung kann eine plasmazelluläre und plasmazytoide Infiltration, die nicht eigentlich neoplastisch ist nicht ausgeschlossen werden (28). Eine weitere wesentliche Anpassung an neuere Erkenntnisse (41) stellt die Einengung histiozytärer Lymphome auf Tumoren tatsächlich histiozytären Ursprungs dar. Abgegrenzt wurden convoluted und non-convoluted lymphoblastische Lymphome (convoluted = T-Zell-Lymphome und non-convoluted = B- oder O-Zell-Lymphome) und schlecht differenzierte lymphozytische Lymphome mit oder ohne plasmazytoider Differenzierung. Dieses Vorgehen erscheint wegen seiner prognostischen Relevanz gerechtfertigt (40).

Kieler Klassifikation

1974 formulierten Lennert und Mitarbeiter die Kieler Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome (17): Tabelle 3.

Tabelle 3

Kieler Klassifikation

Niedrige Malignität
- Lymphocytisch, chronisch lymphatische Leukämie
- Lymphocytisch, andere
- Lymphoplasmacytoides Immunocytom
- Centrocytisch
- Centroblastisch-centrocytisch, follikulär mit oder ohne Sklerosierung
- Centroblastisch-centrocytisch, follikulär und diffus mit oder ohne Sklerosierung
- Centroblastisch-centrocytisch, diffus
- Lymphome niedriger Malignität, unklassifiziert

Hohe Malignität
- Centroblastisch
- Lymphoblastisch, Burkitts Typ
- Lymphoblastisch, andere
- Immunoblastisch
- Lymphome hoher Malignität unklassifiziert

Maligne Lymphome, unklassifiziert

Mischtypen

Sie ist vor allem zytologisch orientiert.
Lennert unterscheidet zunächst Lymphome niedriger und Lymphome hoher Malignität. Er gibt den Non-Hodgkin-Lymphomen niedriger Malignität die Endung "-cytisch" (oder "-cytoid") und jenen hoher Malignität die Endung "-blastisch". Für den Fall, daß ein Lymphom nicht einem Subtyp genau zugeordnet werden kann, führt er den Subtyp, Lymphom niedriger Malignität, unklassifiziert, und Lymphom hoher Malignität, unklassifiziert, ein.
Lennert publizierte 1978 eine ergänzte Beschreibung der Subtypen, in der die Begriffe, Centrocyt und Centroblast exakt definiert werden (30). Unverändert kann bisweilen die Unterscheidung zwischen centroblastischen und immunoblastischen Lymphomen Schwierigkeiten bereiten, da beim centroblastischen Typ neben den, das histologische Bild bestimmenden Centroblasten nicht selten auch vermehrt größere Zellen vorkommen, die mehr Immunoblasten ähneln (28). Die Abgrenzung eines eigenen lymphoplasmazytoiden Typs schafft dieselben Probleme wie oben beschrieben. Auch bei der Kieler Klassifikation muß bei diesem Subtyp eine reaktive, plasmazytoide Infiltration ausgeschlossen werden.
Die klinische Relevanz der Kieler Klassifikation ist in mehreren Arbeiten bestätigt worden (4, 5, 38). Sie findet ihre Verbreitung in Deutschland und zum Teil im Rahmen der Europäischen Lymphomgruppe. Auf dieser Klassifikation basiert auch diese Arbeit.
Wie oben erwähnt, stehen zur Unterteilung maligner Non-Hodgkin-Lymphome gegenwärtig 6 Klassifikationsschemata zur Verfügung. Diese haben mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede. Dennoch sind sie nur schwer mit-

einander zu vergleichen. Eine Gruppe von 12 Pathologen untersuchte aus diesem Grunde die sechs Klassifikationssysteme für maligne Non-Hodgkin-Lymphome bezüglich Reproduzierbarkeit und klinischer Relevanz. Das Ergebnis dieser "National Cancer Institute Sponsored Study of Non-Hodgkin-Lymphomas" wurde als "Working Formulation" 1982 veröffentlicht (45).

"Working Formulation"

1976 begann das "U. S. National Cancer Institute" eine retrospektive Studie von 1175 Fällen mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Die Biopsien wurden von jeweils einem Vertreter einer jeden Klassifikation entsprechend seinem eigenen Schema beurteilt (Dorfman, Henry, Lennert, Lukes, O'Conor, Rappaport). Anschliessend erfolgte eine erneute Klassifikation von sechs erfahrenen, unabhängigen Pathologen. Das Ergebnis dieses aufwendigen Verfahrens war, daß kein Schema bezüglich Reproduzierbarkeit und klinischer Relevanz den anderen überlegen ist. Da die Experten sich aber nicht darauf einigen konnten welche Klassifikation nun für den klinischen Gebrauch einheitlich benützt werden sollte, wurde versucht mit einer Working Formulation wenigstens eine Übersetzungsmöglichkeit zu schaffen (Tabelle 4). Die malignen Non-Hodgkin-Lymphome werden hierbei in 10 Untergruppen eingeteilt, die nach ihrer Malignität zu drei Hauptgruppen zusammengefaßt wurden: low grade (mittlere Überlebenszeit 6 Jahre), intermediate grade (mittlere Überlebenszeit 3,5 Jahre), high grade (mittlere Überlebenszeit 1,3 Jahre). Zusätzlich als Anhang noch eine gemischte Gruppe. Jeder dieser 10 Untergruppen kann aus jeder der ursprünglichen Klassifikationen eine oder mehrere

Tabelle 4

Working Formulation	Kiel equivalent or related terms (Rosenberg 1982)
Low grade	
A. Malignant lymphoma	
Small lymphocytic	
consistent with CLL	ML lymphocytic, CLL
plasmacytoid	ML lymphoplasmacytic/lymphoplasmacytoid
B. Malignant Lymphoma, follicular	
Predominantly small cleaved cell	
diffuse areas	
sclerosis	
C. Malignant lymphoma, follicular	ML centroblastic-centrocytic (small), follicular ± diffuse
Mixed, small cleaved and large cell	
diffuse areas	
sclerosis	
Intermediate grade	
D. Malignant Lymphoma, follicular	
Predominantly large cell	
diffuse areas	
sclerosis	ML centroblastic-centrocytic (large), follicular ± diffuse
E. Malignant lymphoma, diffuse	
Small cleaved cell	
sclerosis	ML centrocytic (small)
F. Malignant lymphoma, diffuse	
Mixed, small and large cell	ML centroblastic-centrocytic (small), diffuse
sclerosis	ML lymphoplasmacytic/-cytoid, polymorphic
epithelioid cell component	
G. Malignant lymphoma, diffuse	
Large cell	ML centroblastic-centrocytic (large), diffuse
cleaved cell	ML centrocytic (large)
noncleaved cell	ML centroblastic
sclerosis	
High grade	
H. Malignant Lymphoma	
Large cell, immunoblastic	ML immunoblastic
plasmacytoid	
clear cell	
polymorphous	T-zone lymphoma
epithelioid cell component	Lymphoepithelioid cell lymphoma
I. Malignant lymphoma	
Lymphoblastic	
convoluted cell	ML lymphoblastic, convoluted cell type
nonconvoluted cell	ML lymphoblastic, unclassified
J. Malignant lymphoma	
Small noncleaved cell	
Burkitt's	
follicular areas	ML lymphoblastic, Burkitt type and other B-lymphoblastic
Miscellaneous	
Composite	—
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
Histiocytic	—
Extramedullary plasmacytoma	ML plasmacytic
Unclassifiable	—
Other	—

Entitäten zugeordnet werden. Die Autoren der "Working Formulation" betonen immer wieder, daß ihre Arbeit nur eine Übersetzungsmöglichkeit schaffen sollte und keineswegs eine neue Klassifikation darstellt. In Tabelle 4 ist die "Übersetzung" der Kielklassifikation in die Äquivalente der "Working Formulation" gezeigt.
Es bleibt zu hoffen, daß die Babylonische Verwirrung, die durch die Vielzahl der Klassifikationen geschaffen wurde (44) durch die "Working Formulation" etwas geordnet wird. Und damit ein Zustand beendet wird, der Aisenberg zu dem Ausspruch veranlaßte: ".... not only do we clinicians have trouble in understanding pathologists, but at times they seem unable to understand one another." (1).

III. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung maligner Non-Hodgkin-Lymphome erfolgt allgemein gemäß der Ann Arbor-Klassifikation, die ursprünglich für die Einteilung des Morbus Hodgkin geschaffen wurde (8). Sie stellt die einzige etablierte und verbindliche Stadieneinteilung dar (Tabelle 5).
Neben der Unterteilung in Stadium I - IV ist jedes Stadium unterteilt in eine Kategorie A und B. B steht hierbei für das Vorhandensein von Allgemeinsymptomen, welche bei A fehlen. Dem B-Stadium gehören Patienten an, die

a) einen Gewichtsverlust von über 10 % des ursprünglichen Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten erleiden,

b) einen unerklärlichen Temperaturanstieg von über 38 °C haben oder

c) Nachtschweiß.

Eine kurze fieberhafte Erkrankung bei bekanntem Infekt stellt somit keinen Grund für eine Qualifikation der Erkrankung als Stadium B dar.

Tabelle 5

Ann Arbor Stadieneinteilung

Stadium	Befall
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder eines einzigen extralymphatischen Organs (I_E)
II	Befall von zwei der mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter befall extralymphatischer Organe und Gewebe und von einer oder mehr Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells (II_E)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), welcher ebenfalls von lokalisiertem extralymphatischem Organ- und Gewebebefall (III_E) oder Milzbefall (III_S) oder beidem (III_{SE}) begleitet sein kann.
IV	Diffuser oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder geweben mit oder ohne vergrößerte Lymphknoten.

B. Ziele der vorliegenden Arbeit

Maligne Non-Hodgkin-Lymphome mit gastrointestinaler Erstmanifestation sind deshalb interessant, weil sie sich von anderen extranodalen und nodalen Formen in mehreren Punkten unterscheiden. Dieses betrifft vor allem ihre prognostische Einordnung im Bezug auf Ausbreitungsgrad, histologischen Typ und die gewählte Therapie. Leider gibt es wegen der Seltenheit dieser Erkrankung keine gut gesicherten Untersuchungen. Weiter steht der deutschsprachige Arzt vor dem Problem, daß im internationalen, relevanten neueren Schrifttum vorwiegend auf die histologische Einteilung nach Rappaport Bezug genommen wird. Hier ergeben sich die bekannten eingangs erwähnten Probleme bei der Übertragung in unsere Sprache der Kieler Klassifikation. Es schien uns daher wichtig, die von 1978 bis März 1983 im Klinikum Großhadern erhobenen Daten systematisch zusammenzustellen.
Unser Augenmerk richtete sich auf die Einordnung dieser seltenen Krankheitsgruppe in die Kieler Klassifikation. Es war unser Ziel, hier einen Bezug zum Patientenalter, der Geschlechtsverteilung, der Befallslokalisation, den Stadien, und typischen Laborbefunden herzustellen, um hieraus unter Berücksichtigung der Prognose und der eingeschlagenen Therapiewege Empfehlungen für ein zukünftiges Vorgehen abzuleiten.

C. Methoden

I. Methodische Grundlagen

Zwischen 1978 und März 1983 wurden in den Kliniken des Universitätsklinikums München Großhadern 231 Patienten mit einem malignen Non-Hodgkin-Lymphom behandelt. Bei 51 Patienten (22 %) lag ein extranodaler Befall vor. 22 Patienten (9,5 %) wurden in diesem Zeitraum wegen eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms mit gastrointestinaler Erstmanifestation behandelt. Die Krankenakten dieser Patienten wurden retrospektiv analysiert. Wir gewannen Daten über das Ergebnis der klinischen, endoskopischen und röntgenologischen Untersuchung, der Biopsien von Knochenmark und Leber, der Laboruntersuchungen und über intraoperative Befunde. Die histologischen Diagnosen stammen aus dem Pathologischen Institut der Universität München, bei zwei Patienten aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel.

Die Stadieneinteilung erfolgte gemäß der Ann Arbor-Klassifikation (8). Der Gastrointestinaltrakt wurde aus klinischen Erwägungen in seiner Gesamtheit als ein Organ betrachtet, sodaß auch ein Befall des gesamten Gastrointestinaltrakts als Stadium I_E eingestuft wurde - bei fehlendem Befall der regionären Lymphknoten.

II. Kasuistiken

1. Martha D. geb. 29.01.1928

Histologische Diagnose: lymphoblastisches NHL
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 36 Jahre
seit dem 18. Lebensjahr "Magengeschwüre"
seit 1964 "Magenschmerzen"

Jan/82 Zunahme der Magenschmerzen, häufig Übelkeit, kein Erbrechen

März/82 Gastrektomie nach verdächtigem Gastroskopiebefund; Histologie: Adenokarzinom des Staging: Stadium $I_E A$

Mai/82 Auftreten eines vergrößerten LK submandibulär links, axilläre LK bds.

Juni/82 Exstirpation eines LK; Histologie: lymphoblastischen NHL, Nachuntersuchung des Gastrektomiepräparates: ebenfalls lymphoblastisches NHL

Juli/82 Beginn einer CHOP-Therapie

Sept/82 nach 2 Zyklen CHOP: PR

Febr/83 nach 7 Zyklen: CR

2. Anton H. geb. 12.06.1952

Histologische Diagnose: Immunocytom
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 30 Jahre

Dez/82 Sodbrennen und epigastrischer Nüchternschmerz

Jan/83 Magenperforation, Deckung mit Omentum majus (KH Oberstdorf), PE: Malignes Lymphom

Jan/83 Palliative Gastrektomie ohne Splenektomie (GH); Histologie (Magen und regionäre LK): Immunocytom
Staging: Stadium II_EA (Befall regionärer LK)
Febr/83 Beginn einer CHOP-Therapie

3. Maria H. geb. 14.06.1921

Histologische Diagnose: lymphoblastisches NHL
Lokalisation: Dünndarm
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 57 Jahre
Juni/78 Ileus; Laparotomie: stenosierender Dünndarmtumor, multiple Lebermetastasen; Palliativoperation; Histologie (Dünndarmresektat): lymphoblastisches NHL
Staging: Stadium IV B
Aug/78 COPP-Therapie (keine Angaben über Zahl der Zyklen)
März/79 Exitus letalis (Ursache nicht zu eruieren)

4. Manfred J. geb. 22.05.1930

Histologische Diagnose: lymphoblastisches NHL
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 49 Jahre
Febr/79 epigastrische Schmerzen, dunkler Stuhl
Gastroskopie: höckrige Infiltration mit Exulzeration, PE: Malignes NHL
März/79 Gastrektomie mit Splenektomie,
Histologie: Immunoblastisches NHL
Mai/79 Staging: Stadium I_EA
bis Nov/79 6 Zyklen COPP
seit OP Vollremission, letzte Kontrolle: 25.01.1983

5. Heinrich K. geb. 15.07.1919

Histologische Diagnose: immunobastisches NHL
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 63 Jahre

Okt/82	Appetitabnahme, Müdigkeit, Druckgefühl im Ober- und Unterbauch
Dez/82	Auftreten von bohnen- bis kirschgroßen LK im Halsbereich und supraclavikulär links
Jan/ 83	Gastroskopie, PE: immunoblastisches NHL
Febr/83	Staging: Stadium $III_E B$ (Befall von Magen, LK beidseits des Zwerchfells)
18.02.83	Exitus letalis: Verbrauchskoagulopathie bei septischem Schock (E. coli); 3 Tage nach Beginn der CHOP-Therapie

6. Karl K. geb. 29.08.1909

Histologische Diagnose: centrocytisches NHL
Lokalisation: gesamtes Intestinum
Magen bis Rektum
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 70 Jahre

Aug/79	Diarrhöen, von denen sich der Patient schlecht erholt
Okt/79	Rektoskopie: Abtragung von 2 Rektumpolypen; Histologie: centrocytisches NHL
Nov/79	Befall des gesamten Intestinums vom Magen bis Rektum, Hauptbefall laut Koloskopiebefund: terminales Ileum Stadium $I_E A$
Nov/79	PE Magen/Duodenum: centrocytisches oder lymphocytisches NHL
Febr/80	keine Befundänderung: SD
Okt/80	weiterhin SD
März/83	der Patient lebt laut Auskunft des Hausarztes beschwerdefrei

7. Babette L. geb. 25.05.1908

Histologische Diagnose: centroblastisch- centrocytisches NHL
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 72 Jahre
Okt/80 rezidivierende Oberbauchschmerzen
Juni/81 Gastroskopie + PE: Verdacht auf NHL
Laparotomie: B II-Magenresektion, Histologie: centroblastisch-centrocytisches NHL
Staging: Stadium I_EA
keine weitere Therapie wegen des hohen Alters
Febr/83 Exitus letalis, Ursache: Herzversagen ohne nähere Angaben

8. Josef M. geb. 30.06.1925

Histologische Diagnose: Immunocytom
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 56 Jahre
seit 1965 rezidivierende Schmerzen im Epigastrium, Abneigung gegen Fleisch
März/77 Hämatemesis
78 u. 79 MDP: Ulkus ventrikuli kleine Kurvatur (konservativ behandelt)
Jan/81 Hämatemesis, Gastroskopie: riesige Ulkus minorseitig im Antrum, PE: ?
subtotale Magenresektion: polymorphzelliges Immunocytom
Staging: Stadium II_EA (Magen und 1 regionärer LK befallen)
März/81 Beginn einer COPP-Therapie, bis Aug/81 6 Zyklen
CR seit der Operation
Jan/83 letzte Kontrolluntersuchung: unauffälliger Befund

9. Werner M. geb. 28.03.1920

Histologische Diagnose: Immunocytom
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 62 Jahre

Aug/82 akut auftretende gastrointestinale Blutungen
Gastroskopie: kardianahe Infiltration majorseitig
PE: Immunocytom
OP: Gastrektomie, Splenektomie, Netzresektion, Pankreasschwanzresektion, Entfernung von regionären LK
Staging: Stadium $II_E A$ (Befall regionärer LK)

Okt-Dez/82 Gewichtsabnahme von 22 kg:
Kontrolluntersuchung: im CT sind vergrößerte paraaortale LK erkennbar, das heißt: Progression: Stadium $II_E B$
Beginn einer Therapie nach Knospe

Jan/83 nach 3 Zyklen Knospe Auftreten eines vergrößerten LK im Halsbereich, PE: Immunocytom
jetzt stadium III B
CT Abdomen: retrokrurale LK
Sono Oberbauch: Konglomerattumor im Oberbauch mit rascher Progression
Beendigung der Knospe- und Beginn einer COPP-Therapie

Febr/83 Abnahme des Oberbauchtumors sonographisch

10. Hildegard N. geb. 04.03.1915

Histologische Diagnose: immunoblastisches NHL
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 64 Jahre

seit Okt/79	Appetitabnahme, Dysphagie, retrosternales Druckgefühl
Juni/80	Gastroskopie + PE: anaplastisches Karzinom im Kardiabereich OP (KH München Harlaching): linksthorakale Kardiaresektion Histologie: Morbus Hodgkin
Juli/80	Staging: Stadium $I_E A$
Sept/80	Tumor rechts Tonsille: immunoblastisches Lymphom Nachuntersuchung des OP-Präparates vom Juni/80: immunoblastisches Lymphom
seit Sept/80	3 Zyklen CHOP, zunächst Remission, dann Auftreten von Knötchen am weichen Gaumen, PE: Rezidiv
Dez/80	8 Zyklen CHOP
Sept/81	Abbruch der Therapie auf Wunsch der Patientin
Febr/83	Patientin lebt beschwerdefrei

11. Rainer O. geb. 03.07.1961

Histologische Diagnose: lymphoblastisches NHL
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 18 Jahre

seit Sommer 79	druckschmerzhafter Knoten im linken Oberbauch
Nov/79	OP: kein Knoten im Bereich der Rektusscheide, eine Laparotomie wurde nicht durchgeführt

Dez/79 post OP: tiefe Venenthrombose linker Oberschenkel mit nachfolgender Lungenembolie: Therapie und Langzeitprophylaxe mit Marcumar

Jan/80 Meläna (Marcumarblutung ?), Tumor im linken Oberbauch reicht bis zum Nabel, Gastroskopie + PE: lymphoblastisches NHL des Magens
Exitus letalis am Aufnahmetag (Ursache: möglicherweise rezidivierende Lungenembolien,die zu einem Kammerflimmern führten

12. Hans O. geb. 01.01.1919

Histologische Diagnose: centroblastisches Lymphom
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 63 Jahre
seit Jahren Schmerzen durch Hüftgelenksarthrose links

Nov/82 nach Schmerzanfall der linken Hüfte: Bewußtlosigkeit, Meläna

Dez/82 Gastroskopie + PE: centroblastisches Lymphom. Auftreten einer Paralyse des linken Beines, Paraesthesie am Oberschenkel, CT-Abdomen: in den Spinalkanal einwachsender Tumor

Dez/82 - Febr/83 Strahlentherapie mit 30 Gy im BWS-LWS-Bereich, nach Abschluß: CT-Kontrolle: paravertebraler Tumor nur noch angedeutet

Febr/83 - März/83 4 Zyklen COPBLAM (wird fortgesetzt)

7.03.83 noch leichte Parästhesie, sonst beschwerdefrei

13. Milivoje P. geb. 19.02.1952

Histologische Diagnose: Immunocytom
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 30 Jahre
Nov/81 Ulzera ventrikuli, die unter konservativer Therapie (Gastrozepin, Tagamet) abheilen.
Aug/82 Druckgefühl, Schmerzen im Epigastrium, vor allem Nüchternschmerz
Aug - Okt/82 konservative Ulkus-Therapie
Gastroskopie: Ulkus ventrikuli,
PE: keine Malignität
Jan/83 Kontrollgastroskopie; PE: Immunocytom
Febr/83 Staging: Stadium I_EA
seit 22. Febr/83 CHOP-Therapie

14. Katharina P. geb. 28.01.1912

Histologische Diagnose: lymphoblastisches NHL
Lokalisation: terminales Ileum
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 68 Jahre
März/80 Dünndarmileus plötzlich aus völliger Beschwerdefreiheit auftretend;
bei der Laparotomie findet sich ein hühnereigroßer, stenosierender Tumor im terminalen Ileum, ca. 30 cm vor der Ileozoekalklappe
Resektion von 40 cm Ileum + 1 regionärer LK
Histologie: lymphoblastisches NHL mit Befall eines regionären LK
April/80 Staging: Stadium II_EA
April - Okt/80 7 Zyklen CHOP
Juni/80 Vollremission nach 3 Zyklen
(im CT keine LK mehr nachweisbar)
Nov/80 CT: Vollremission bestätigt

Dez - Jan/80 Radiatio: Abdomen
abgebrochen wegen Unverträglichkeitsreaktionen

März/81 nach Sturz per- bis subtrochantäre Fraktur des rechten Oberschenkels, operativ versorgt, in der Folge (13. Tag post OP) traten ein kleinfleckiges Exanthem und septische Temperaturen bis 40°C auf.

26.03.81 Exitus letalis: Herz- und Kreislaufversagen; vermutlich auf Grund einer cerebralen Massenblutung bei Thrombopenie unter 10 000 im Rahmen einer Arzneimittelreaktion mit Agranulozytose und nachfolgender Sepsis.

15. Anna P. geb. 16.08.1910

Histologische Diagnose: Immunocytom
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 72 Jahre
seit Sept/82 ständig Magenschmerzen

Dez/82 Gastroskopie: tumoröse Masse 5 cm kaudal der Kardia bis 5 cm kranial des Pylorus, PE: Immunocytom
Staging: Stadium $I_E A$

Jan/83 OP: B II - Magenresektion
isolierter Magenbefall, Histologie: Immunocytom

kommt im April zur Chemotherapie

16. Josef P. geb. 22.05.1913

Histologische Diagnose: centrocytisches NHL
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 68 Jahre

Aug/81 akutes Abdomen bei mechanischem Ileus; Laparotomie: Resektion eines abszedierenden Konglomerattumors im linken Oberbauch mit Manschettenresektion des Magens, Spenektomie
Histologie: centrocytisches NHL

Sept/81 Drainage eines subphrenischen Abszesses
Staging: Stadium II_EA (Magen + regionäre LK); keine Zytostatikatherapie wegen bestehender Pleuraempyemhöhle

Jan/82 laut Auskunft des Hausarztes verstarb der Patient an Herzversagen

17. Karl S. geb. 16.09.1911

Histologische Diagnose: Immunocytom
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: ?
Anamnese: nicht zu eruieren

Jan/80 B II-Magenresektion wegen eines Tumors im Antrum
10. Tag post OP röntgenologisch Verdickung im Anastomosenbereich: Rezidiv

Febr/80 Staging: Stadium IV B (Leber, LK beidseits des Zwerchfells, Lokalrezidiv)

März/80 1 Zyklus COPP
CT: Progredienz der Lebermetastasen

ab 28.03.80 2 Zyklen CHOP: weitere Progredienz

08.05.80 Exitus letalis

Sektion: Magen: B II Stumpf: tumorfrei
Leber: Tumorknoten bis 13 cm Durchmesser
Nierenkapsel rechts: Infiltrate
Milz: Infiltrate

18. Charlotte S. geb. 21.03.1905

Histologische Diagnose: centroblastische oder immunoblastisches NHL
Lokalisation: Ileozoekalklappe
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 77 Jahre
seit Juli/82 häufig und zunehmend Schmerzen im gesamten Abdomen, zusätzlich Diarrhöen und häufig Erbrechen
Okt/82 nach abdominalen Koliken Auftreten eines mechanischen Ileus
Laparotomie mit Resektion eines Tumors im Bereich der Ileozoekalklappe und von 25 cm Ileum und 15 cm Coecum
Staging: Stadium $I_E A$
Febr/83 die Patientin ist beschwerdefrei
klinisch kein Hinweis auf ein Rezidiv

19. Hubert S. geb. 27.11.1914

Histologische Diagnose: Immunocytom
Lokalisation: Magen
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 68 Jahre
April/82 Druckgefühl im Epigastrium
leichte Gewichtsabnahme: 3 kg in 6 Wochen
Mai/82 Gastroskopie: breite, aufgetriebene Schleimhautfalte im Bereich der Magenfornix
PE: Verdacht auf malignes Lymphom
MDP: Tumoröse Infiltration des Magens von Fundus bis Angulus
Staging: KM-Infiltration durch Immunocytom Stadium IV A

Juni - Okt/82 4 Zyklen CHOP
Nov/82 Abbruch der zytostatischen Therapie wegen dem Auftreten eines Ikterus im Rahmen eines dystrophischen Schubs einer chronisch aktiven Hepatitis; keine weitere Zytostatika-Therapie
März/83 der Patient ist beschwerdefrei

20. Karl S. geb. 02.10.1909

Histologische Diagnose: centrocytisches NHL
Lokalisation: Ileozoekalbereich
Alter beim Auftreten von Erstsymptomen: 72 Jahre
seit Jan/81 Schmerzen im Unterbauch
April/81 Resektion eines stenosierenden Tumors im Ileozoekalbereich, Histologie: centrocytisches NHL
Mai/81 Staging: Stadium IV A (KM-Befall)
Juni - Dez/81 9 Zyklen Knospe
ab Dez/81 Beginn einer CHOP-Therapie vorgesehen
09.12.1981 Exitus letalis, laut Angaben des Hausarztes: Herz- und Kreislaufversagen

21. Anna S. geb. 01.04.1926

Histologische Diagnose: lymphocytisches NHL
Lokalisation: Ileozoekalklappe
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 53 Jahre
seit Okt/79 Schmerzen im Ober- und Mittelbauch
Appetitlosigkeit, Singultus, Erbrechen
Jan/80 KE: Verdacht auf Tumor im Bereich der Ileozoekalklappe
OP: Hemikolektomie rechts, Resektion der terminalen 20 cm Ileum, Ileotransversostomie

März/80 Staging: Stadium $I_E A$
Kontroll-Koloskopie: Tumorbefall im Ileumrest
März/80 - Mai/82 15 Zyklen COPP
Sept/80 nach 8 Zyklen Vollremission
Dez/82 letzte Kontrolluntersuchung: Vollremission

22. Wilhelm Z. geb. 07.10.1945

Histologische Diagnose: lymphoblastisches NHL
Lokalisation: linker Unterbauch
Alter bei Auftreten von Erstsymptomen: 33 Jahre
Aug/78 Schmerzen im Oberbauch in den rechten Unterbauch ziehend, breiiger Stuhl dunkler Farbe, starker Leistungsabfall, Schwäche, Nachtschweiß
tastbarer Tumor im Unterbauch links
Sept/78 perkutane Punktion des Tumors: malignes Lymphom
Staging: Stadium IV B
19.09.78 Exitus letalis wegen Herzversagen bei Lungenödem und Pleuraergüssen bei generalisiertem Tumorbefall
Sektion: Befall von:
Mesenterium, Darmwand (vor allem Coecum, Ileum), Netz, Gallenblase, Leber
linker Ureter, Harnblase, Samenblasen
Zwerchfell, Pleura, Lungen, Perikard
Femurmark

D. Resultate

I. Beschwerden bei Erstmanifestation

Die von Patienten mit gastrointestinalen Non-Hodgkin-Lymphomen beschriebenen Erstsymptome unterscheiden sich nicht von denen bei Magenkarzinomen. Ganz im Vordergrund stehen Schmerzen und Druckgefühle im Epigastrium, Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit, Hämatemesis.

Tabelle 6

Krankheitssymptome	Anzahl der Patienten
Druck- oder Schmerzgefühl	16
Übelkeit/ Erbrechen	5
Akutes Abdomen	5
Appetitlosigkeit	3
Schwäche	3
Gewichtsverlust	3
Gastrointestinale Blutung	3
Diarrhöen	2
Sicht- oder tastbarer Tumor	2
Dyshagie	1
Singultus	1
Nachtschweiß	1

Bei 2 Patienten mit Magenbefall (2/15 = 13 %) bestand eine mehrjährige Ulcusanamnese. Bei einem Patienten war 2 Jahre vor Auftreten des

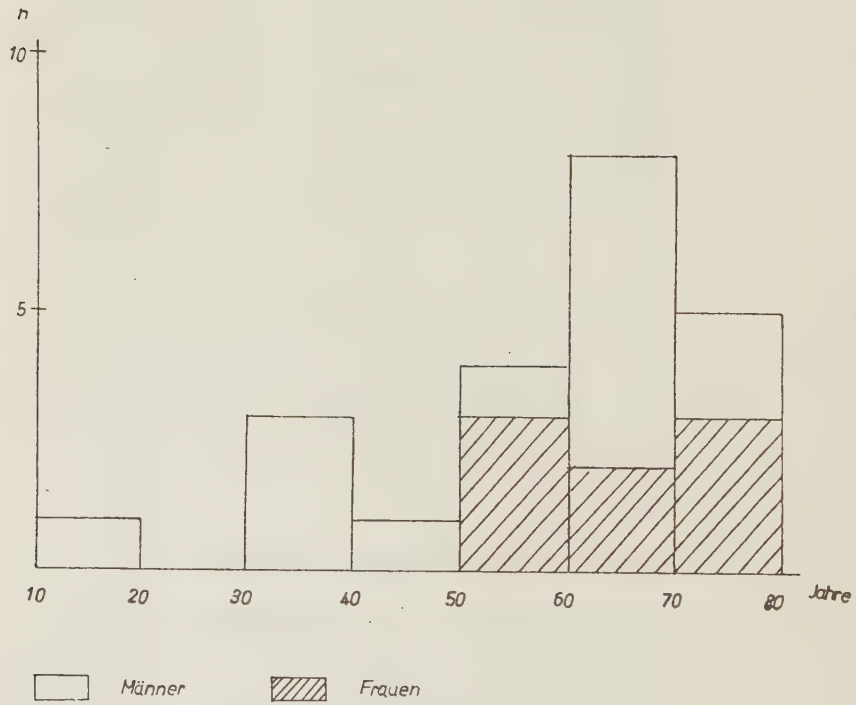
malignen Lymphomes eine subtotale Gastrektomie (Billroth II) wegen rezidivierender Ulzera ventrikuli durchgeführt worden.
Patienten mit Karzinomen des Intestinums zeigen mit abdominalen Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation, Diarrhöen und Schwäche jene Symptome, die auch bei primärem Lymphombefall häufig als Erstsymptome angegeben werden.
Ein akutes Abdomen war in 3 Fällen Erstsymptom des Lymphombefalls; in zwei weiteren Fällen führte es zur stationären Aufnahme bei vorbestehenden, anderen Beschwerden. Von diesen 5 Patienten lag bei 4 Patienten ein mechanischer Ileus dem akuten Abdomen zu Grunde. Bei einem Patienten war eine Magenperforation die Ursache.
Nachtschweiß, ein bei Patienten mit Lymphomen häufiges, prognostisch ungünstiges Symptom, fand sich nur bei einem Patienten (4,5 %), wobei es sich hier um ein Stadium IV handelte. Eine Gewichtsabnahme wurde von 3 Patienten (14 %) angegeben.

II. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt. Es zeigt sich hierbei, daß es sich um Erkrankungen des höheren Lebensalters handelt, mit einem Altersdurchschnitt von 58 Jahren, und einem Medianwert der Altersverteilung von 63 Jahren.
Die Geschlechtsverteilung zeigt mit 14 Männern und 8 Frauen, ein Verhältnis von 1,8 : 1. Männer sind somit fast doppelt so häufig wie Frauen betroffen.

Abbildung 1

Alters- und Geschlechtsverteilung



III. Diagnostisches Verfahren

Zur Abklärung der abdominellen Symptomatik wurden folgende diagnostische Verfahren angewendet; Gastroskopie, Rektoskopie, Koloskopie, Laparotomie

perkutane Punktion und schließlich, röntgenologische Verfahren wie MDP oder KE (Tabelle 8).

Eine Gastroskopie mit Probeexcision führte bei 12 Patienten zu einer Diagnose, die bei 5 Patienten auf malignes Non-Hodgkin-Lymphom mit Differenzierung in einen der Subtypen lautete, bei 4 Patienten wurde die Diagnose malignes Non-Hodgkin-Lymphom gestellt, eine weitere Differenzierung war nicht möglich, oder erbrachte ein falsches Ergebnis. Bei 3 Patienten wurde eine Fehldiagnose gestellt: einmal Ulkus ohne Malignitätszeichen, zweimal Adenokarzinom des Magens.

Von den 12 Patienten, die gastroskopiert worden waren, wurden 7 laparotomiert, davon 4 mit Verdacht auf ein malignes Lymphom, 2 mit der Diagnose Adenokarzinom, 1 mit der Diagnose Ulkus ventrikuli. In 5 Fällen konnte auf Grund des Resektionspräparates das Lymphom einer bestimmten Untergruppe der Kieler Klassifikation zugeordnet werden. Bei den Laparotomien wegen Verdacht auf Magenkarzinom erbrachte die eine den histologischen Befund eines Magenbefalls durch einen Morbus Hodgkin, während bei der anderen der Verdacht auf Magenkarzinom histologisch bestätigt wurde. Bei beiden erbrachte erst das Auftreten eines "Rezidivs" in Form vergrößerter peripherer Lymphknoten nach Extirpation und histologischer Untersuchung mit Revision der alten Magenresektionspräparate den Befund eines Primärbefalls durch ein Non-Hodgkin-Lymphom.

Eine Rektoskopie wurde einmal im Rahmen der Erstuntersuchung angewendet und führte zur endgültigen Diagnose. Bei diesem Patienten (Fall 6), der einen

Befall des gesamten Gastrointestinaltrakts aufwies, wurde auch koloskopiert, und der Rektoskopiebefund bestätigt.
In 5 Fällen wurde die Diagnose, Primärbefall des Gastrointestinaltrakts durch ein malignes Non-Hodkin-Lymphom im Rahmen einer Notfallaparotomie gestellt. Indikation für die Laparotomie war der Befund eines akuten Abdomens auf Grund eines mechanischen Ileus (4/5) oder einer Magenperforation (1/5).
Bei einem Patienten wurde die Diagnose nach perkutaner Punktion eines tastbaren Tumors im Ileozoekalbereich gestellt.
Zwei Patienten wurden wegen einer Röntgenuntersuchung, die den Verdacht auf einen Tumor im Intestinaltrakt ergab laparotomiert. In einem Fall wurden im Kontrasteinlauf tumoröse Veränderungen im Zoekum festgestellt, bei einem zweiten Patienten ergab sich der Hinweis auf einen Tumor im Ileozoekalbereich im CT. Bei beiden wurde laparotomiert, hierbei fand sich ein Tumor, der histologisch als malignes Non-Hodgkin-Lymphom identifiziert wurde. Bei einem Fall konnte die Untersuchung, die zur Laparotomie geführt hatte nicht ermittelt werden.

IV. Laborbefunde

Die erhobenen Laborbefunde zeigen keine Veränderungen, die von sich aus auf ein malignes Non-Hodgkin-Lymphom hinweisen, oder doch zumindest den Verdacht auf ein Non-Hodgkin-Lymphom aufkommen lassen würden.
Im Einzelnen sind die pathologischen Veränderungen in Tabelle 11 zusammengefaßt.
Anzumerken wäre dazu, daß die Ausführlichkeit der

Laboruntersuchungen sehr unterschiedlich war. so lag in 21 Fällen der Hb-Wert vor, und in 20 Fällen waren die Werte der BKS und für LDH, aP, γGT, Bili, GOT, GPT und Quick ermittelt worden. Nur bei 16 Patienten war eine Immunelektrophorese angefertigt worden.

Tabelle 7

Pathologische Veränderungen der Laborbefunde

Untersuchung		Häufigkeit pathologischer Veränderungen		
Cholinesterase 1900 - 3800 U/l		bei	73 %	8/11
Hb	< ♂ 14 g %	bei	62 %	13/11
	< ♀ 12 g %			
BKS	> 10/20	bei	80 %	16/20
LDH	> 240 U/l	bei	30 %	6/20
alkalische Phosphatase	> 170 U/l	bei	25 %	5/20
γ GT	> 28 U/l	bei	35 %	7/20
Eisen	< ♂ 59 µg %	bei	40 %	4/10
	< ♀ 37 µg %			
γ Fraktion	> 1,7 g/dl	bei	21 %	4/19
α_2 Fraktion	> 1,0 g/dl	bei	16 %	3/19
Pathol. Lymphozyten in Diff. BB		bei	11 %	2/19
Paraprotein (Ig M)		bei	10 %	1/10

Die BKS ist bei 16 von 20 Bestimmungen erhöht, wobei die Erhöhung aber in keinem direkten Zusammenhang mit dem Ausbreitungsgrad steht.

13 von 21 Patienten haben eine Anämie unterschiedlicher Ausprägung. Eine Erniedrigung des Hb-Wertes findet sich aber auch bei anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die mit einem zumindest okkulten Blutverlust einhergehen. Bei 3 der 5 Patienten des Krankheitsstadiums IV besteht eine massive Erhöhung von LDH (bis 1730 U/l), aP (bis 2450 U/l), γGT (bis 163 U/l) als Ausdruck eines Leberbefalls, der szintigraphisch, im CT oder intraoperativ bestätigt wurde. In 2 Fällen finden sich beim Differentialblutbild pathologische Lymphozyten - beide Male bei Stadium IV, in einem Fall bei einem Immunocytom, im zweiten Fall bei einem centrocytischen Non-Hodgkin-Lymphom. Die Immunelektrophorese weist alle Konstellationen auf, von Normalwerten aller drei bis hin zur Erniedrigung von Ig G, Ig A, Ig M. Paraproteine konnten nur einmal festgestellt werden, wobei es sich um ein monoklonales Ig M bei einem Patienten mit einem Immunocytom Stadium IV handelt.

V. Stadien

Ein Staging wurde in allen Fällen durchgeführt, mit Ausnahme eines Patienten, der wenige Stunden nach Einlieferung in das Klinikum Großhadern verstarb - eine Sektion wurde von den Angehörigen abgelehnt.

Die Anzahl und Art der im Rahmen des Stagings durchgeführten Untersuchungsverfahren variierte stark (Tabelle 8). In allen Fällen wurden die Patienten klinisch untersucht. Nur bei 2 Patienten fanden sich vergrößerte periphere Lymphknoten. Bei allen 22 Patienten wurde eine Röntgenaufnahme des Thorax, bei 20 ein Abdominal-CT sowie eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt. Eine Knochenmarkshisto-

logie fehlte bei einem Patienten, dessen Erkrankung als Stadium I eingestuft worden war. Der andere Patient, bei dem die Knochenmarkshistologie fehlt, war 4 Tage nach stationärer Aufnahme verstorben. Die endgültige Stadieneinteilung erfolgte hier bei der Sektion, bei welcher sich auch ein Knochenmarksbefall zeigte.

Tabelle 8

Untersuchungen im Rahmen des Stagings

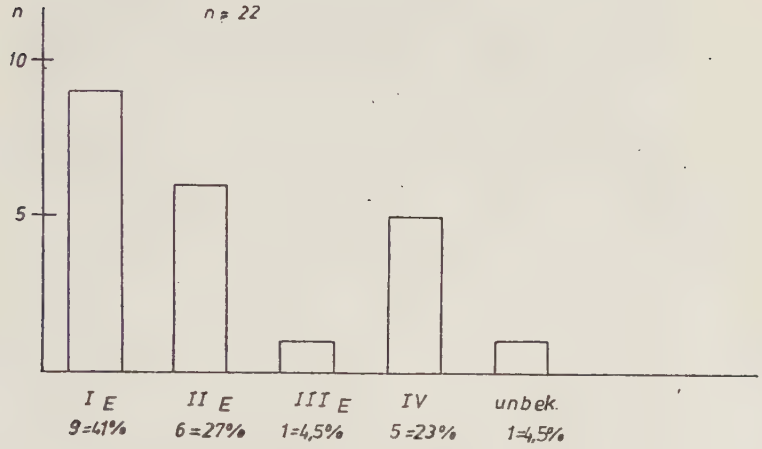
Art der Untersuchung	Anzahl	pathologischer Befund
Klinische Untersuchung	22	21
Röntgen Thorax	22	1
CT Abdomen	20	7
Knochenmarksbiopsie	20	3
Ösophago-Gastro-Duodeno-skopie	15	14
Skelettszintigramm	14	1
Laparotomie	15	15
Sonographie des Abdomens	12	5
Röntgen-MDP	9	7
Leberszintigramm	4	1
Leberpunktion	3	0
CT Thorax	3	0
Koloskopie	2	2
Röntgen Skelett	2	1
Rektoskopie	2	1
Röntgen KE	1	1
Sektion	1	1

weitere Untersuchungen, die nur jeweils bei einem Patienten durchgeführt wurden: Lymphographie, Röntgen Schädel, Röntgen Dünndarm, Hirnszintigraphie, CT Schädel.

Die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Koloskopie, Rektoskopie, aber auch Magenbreipassage, Kolonkontrasteinlauf und Dünndarmkontrastdarstellung, sind Untersuchungen, die zwar in erster Linie als Untersuchungen im Rahmen, der Erstdiagnose zu sehen sind, aber auch für die Stadieneinteilung in großem Umfange Informationen bieten.
Laparotomien, die als Notfall bzw. als Primärtherapie bei 15 Patienten durchgeführt wurden, haben auch beim Staging Bedeutung, da sie die histologische Untersuchung der regionären Lymphknoten ermöglichen und gleichzeitig einen Befall weiterer Organe des Abdominalraums zeigen können. So basiert die Einstufung als Stadium II bei 5 von 6 Patienten dieser Gruppe auf dem Ergebnis einer Laparotomie.
Weitere Staging-Untersuchungen waren Szintigraphien des Skeletts, in Einzelfällen der Leber und des gehirns, Sonographien des Abdomens, eine Lymphographie und Röntgenaufnahmen von Schädel und Skelett.
Das Ergebnis des Stagings ist in Abbildung 2 dargestellt.
Es zeigt sich, daß die Stadien der lokalisierten Lymphomerkrankungen vorherrschen. 15 Patienten, also 68 % haben eine Erkrankung des Stadiums I oder II, ein Patient das Stadium III, 5 Patienten das Stadium IV. Bei einem Patienten war ein Staging nicht möglich, da er wenige Stunden nach Zuverlegung von einem anderen Hause verstarb und eine Sektion abgelehnt wurde.
B-Stadien, also Gewichtsabnahme, Fieber oder Nachtschweiß, fanden sich nur bei 4 Patienten, 3 davon hatten ein Stadium IV, einer ein Stadium III.

Abbildung 2

Staging

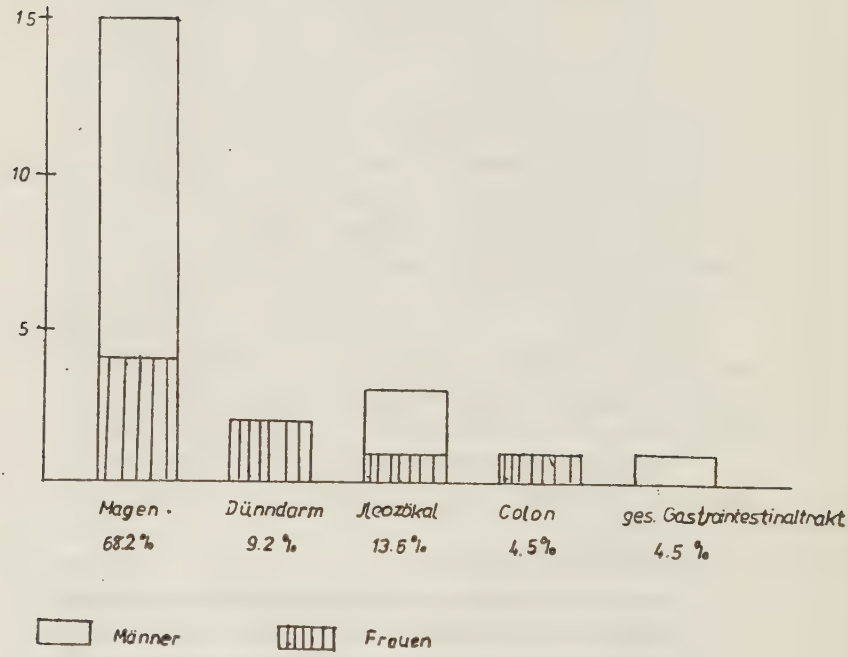


VI. Lokalisationen

Die Verteilung der Befallslokalisation (Abbildung 3) zeigt ein starkes Überwiegen des Magenbefalls. Die Ileozoekalregion war bei 3 Patienten, der Dünndarm bei 2 Patienten und das Kolon bei 1 Patienten betroffen. Bei 1 Patienten war bei Diagnosestellung der gesamte Gastrointestinaltrakt, vom Magen bis zum Rektum befallen.
Die prozentuale Verteilung der primären Lymphome des Gastrointestinaltrakts stellt sich folgendermaßen dar: Magen 68,2 %, Ileozoekalregion 13,6 %, Dünndarm 9,2 %, Colon 4,5 %, gesamter Gastrointestinaltrakt 4,5 %.

Abbildung 3

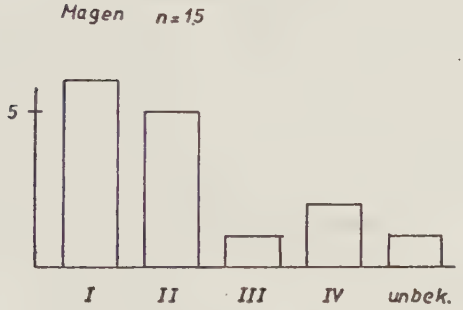
Die Verteilung der Befallslokalisationen

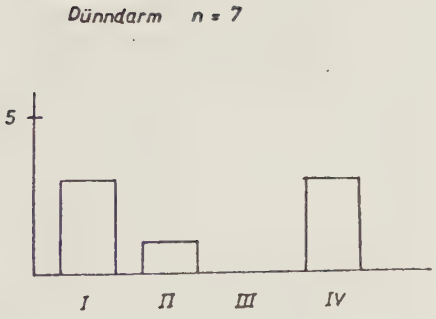


Die Ileozoekalregion wurde als eigenständige Befallslokalisation genannt, da eine Zuordnung des Lymphoms zu Ileum oder Zoekum sehr häufig nicht möglich ist.
Ein Vergleich von Befallslokalisationen (Magen oder Darm) mit den in der Gruppe gefundenen Sta-

dien zeigt (Abbildung 4), daß bei Magenbefall die Stadien der lokalisierten Erkrankung, I und II vorherrschen (73 %) während bei Darmbefall nur 57 % der Patienten ein Stadium I oder II haben. Die Ursache ist wohl, daß ein Tumor im Magen eher Symptome verursacht, als einer mit Lokalisation im Darm. Dies hat auch eine Bedeutung für die Prognose.

Abbildung 4

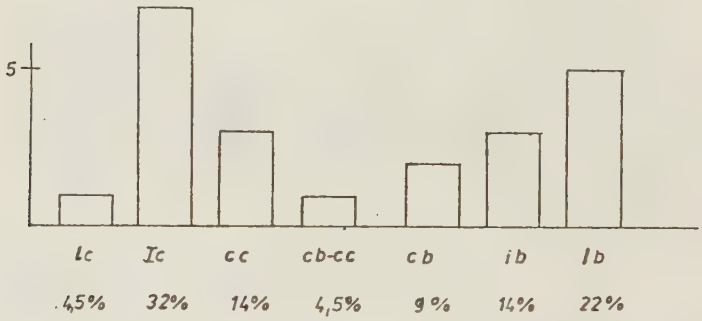




VII. Histologische Befunde

Die histologische Unterteilung der Non-Hodgkin-Lymphome unserer Patienten war gemäß der Kieler Klassifikation von Lennert (30) erfolgt. 10 Patienten (45,5 %) hatten ein Non-Hodgkin-Lymphom hoher Malignität, 12 Patienten (54,5 %), ein Non-Hodgkin-Lymphom niedriger Malignität. Die Aufteilung in die einzelnen Subtypen ist Abbildung 5 zu entnehmen.
Der häufigste Typ war das lymphoplasmazytoide Immunocytom.

Abbildung 5



VIII. Therapie

Es wurden operative, chemotherapeutische und kombinierte Verfahren angewendet, in einem Fall auch eine Strahlentherapie kombiniert mit einer Chemotherapie. In drei Fällen erfolgte keine spezifische Therapie: zwei Patienten waren kurz nach der Aufnahme verstorben, beim dritten Patienten war der gesamte Gastrointestinaltrakt befallen, sodaß eine chirurgische Intervention nicht möglich war - auf eine zytostatische Therapie wurde aus unbekannten Gründen verzichet.
15 Patienten wurden primär chirurgisch behandelt, entweder mit subtotaler Gastrektomie, in einem Fall mit einer Kardiaresektion oder mit totaler Gastrektomie und bei intestinalen Lymphomen mit einer Darmresektion je nach Ausdehnung. In 8 Fällen wurde diese Therapie durch eine angeschlossene Chemotherapie ergänzt.
Eine alleinige Chemotherapie wurde in 3 Fällen gewählt: bei 2 Patienten nach dem COPP-, bei einem Patienten nach dem CHOP-Schema. In einem Fall erfolgte eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie, wobei die Strahlentherapie wegen einer paralumbal lokalisierten, in den Spinalkanal einwachsenden Metastase durchgeführt wurde. Die Strahlentherapie wurde auf ein BWS-Feld verabreicht, sodaß eine gleichzeitige Beeinflußung des im Magen lokalisierten Primärtumors möglich erscheint.

IX. Prognose

Wie sieht nun die Prognose maligner Non- Hodgkin-Lymphome mit gastrointestinaler Erstmanifestation aus, in Abhängigkeit von Krankheitsstadium, Lokalisation, Histologie und durchgeführter Therapie. Eine sichere Beurteilung der Prognose setzt ausreichende Fallzahlen und ausreichend lange Beobachtungszeiträume voraus. Beides ist bei dem seltenen, hier dargestellten Krankheitsbild nicht gegeben. Wir wählten daher willkürlich die Patienten aus, deren Krankheitsverlauf mindestens 1 Jahr überblickt wurde. Es verbleiben hier 14 von 22 Patienten.

Der Altersdurchschnitt der Patienten entsprach mit 58 Jahren dem der Gesamtgruppe, die Geschlechtsverteilung zeigte bei 1,3:1 Männer:Frauen, einen häufigeren Befall von Frauen als in der Gruppe mit 22 Patienten (1,6:1). Bei den Lymphomlokalisationen dieser Gruppe lag der Magenbefall mit 57,1 % um 10 % unter dem Wert in der Gesamtgruppe. Die Stadienverteilung entsprach der der Gesamtgruppe (43 % I, 22 % II, 29 % IV, 6 % nicht zuordenbar).

Die 12-Monatsüberlebenskurve ist in Abbildung 6 abgebildet. Es zeigt sich hierbei, daß nach 12 Monaten nur mehr 57 % aller Erkrankten leben. Schlüsselt man dieses Ergebnis für die verschiedenen Stadien auf, so ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 7): von 6 Patienten mit Stadium I leben nach 12 Monaten noch alle, von 3 Patienten mit Stadium II zwei (67,0 %), alle 4 Patienten des Stadiums IV sind zu diesem Zeitpunkt verstorben.

Abbildung 6

Überlebenskurve für alle Stadien und Histologien

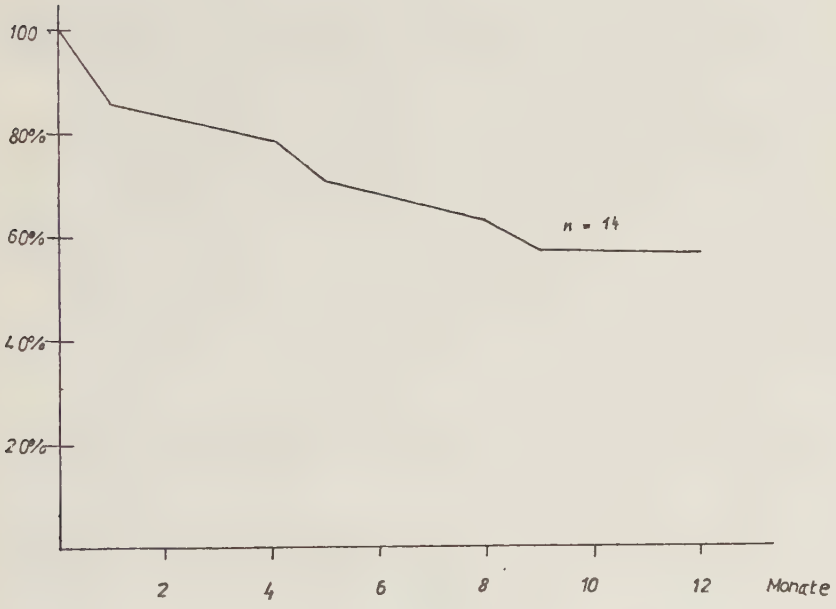
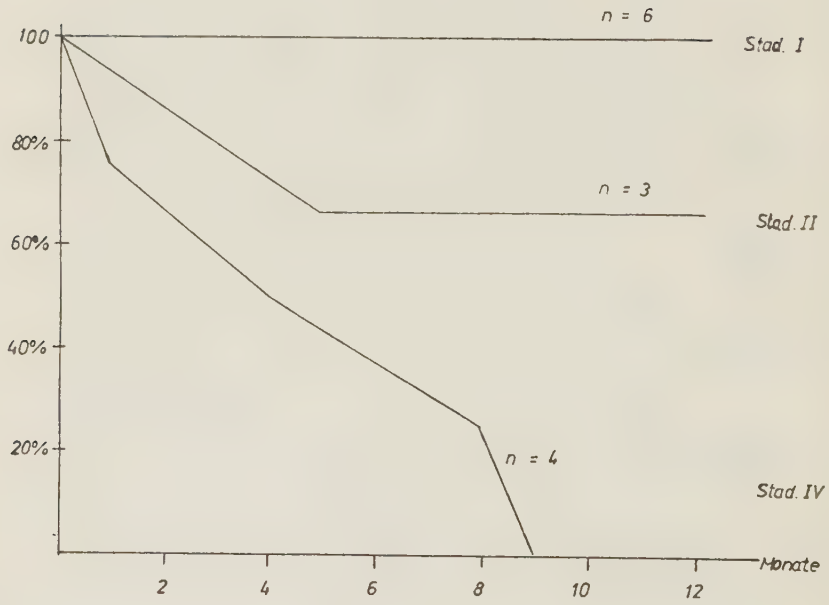


Abbildung 7

12-Monatsüberlebensrate und Stadium



Die 12-Monatsüberlebensrate bei den verschiedenen histologischen Subtypen ohne Berücksichtigung der Stadien ist wegen der starken Aufschlüsselung nicht beurteilbar. Die 1-Jahres-Überlebensraten gehen aus Tabelle 9 hervor.
Faßt man die histologischen Subtypen zusammen nach NHL niedriger und hoher Malignität, so zeigen sich identische 1-Jahres-Überlebensraten für beide Gruppen mit je 4/7 Patienten (Tabelle 9, Abbildung 8).

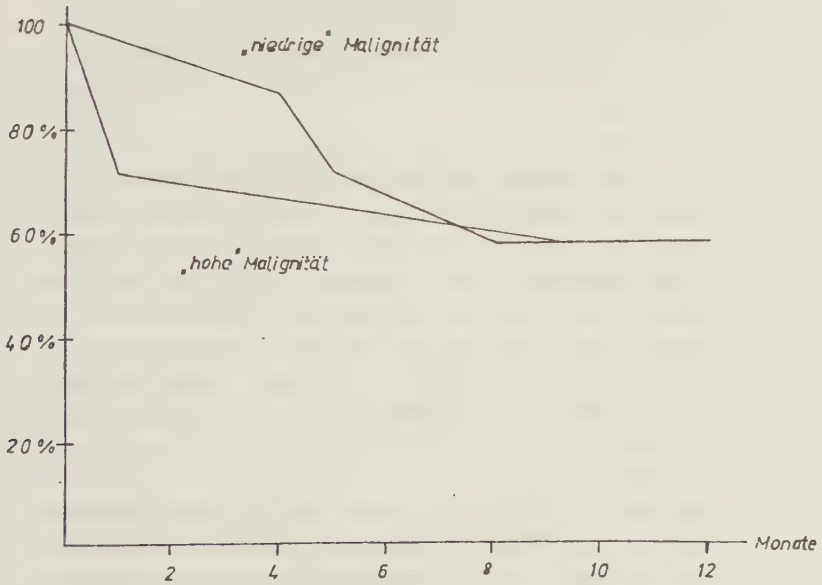
Tabelle 9

12-Monatsüberlebende nach histologischen Subtypen geordnet
(Gesamtzahl n = 14)

Lymphozytisches Non-Hodgkin-Lymphom	1/1	niedrige Malignität	4/7
Polymorphzelliges Immunocytom	1/2		
Centrocytisches Non-Hodgkin-Lymphom	1/3		
Centroblastisch-centrocytisches Non-Hodgkin-Lymphom	1/1		
Immunoblastisches Non-Hodgkin-Lymphom	2/2	hohe Malignität	4/7
Lymphoblastisches Non-Hodgkin-Lymphom	2/5		

Abbildung 8

1-Jahres-Überlebenskurve



Auch innerhalb der einzelnen Stadien ist kein Einfluß des histologischen Subtyps auf die Prognose erkennbar. So überlebten alle Patienten des Stadiums I 12 Monate, ob sie nun ein lymphozytisches, centrocytisches, centroblastisch-centrocytisches, ein lymphoblastisches oder ein immunoblastisches Non-Hodgkin-Lymphom hatten. Bei Stadium II überlebten nur 2 von 3 Patienten ihre Krankheit 12 Monate: einer mit einem Immunocytom, der andere mit einem lymphoblastischen Lymphom.
Zusammengefaßt ergibt sich keine signifikante Abhängigkeit der Prognose vom histologischen Typ.

Welchen Einfluß hat das therapeutische Vorgehen auf die Überlebenszeit und vor allem natürlich auf die Rezidivfreiheit bzw. auf das Erreichen einer kompletten Remission?
7 der 14 Patienten wurden mit einer Operation und zusätzlich einer postoperativen Chemotherapie behandelt. Von diesen 7 lebten 4 über 12 Monate, 3 waren verstorben, alle 3 mit einer Erkrankung des Stadiums IV.
4 der 14 Patienten erhielten zunächst nur eine Operation. Wegen des Auftretens eines Rezidivs mußte bei 2 Patienten nach 2 bzw. 3 Monaten zusätzlich eine Chemotherapie durchgeführt werden. Erst diese Erweiterung der Therapie führte dann zu einer kompletten Remission. Bei einem Patienten wurde wegen eines Pleuraempyems auf eine Zytostatikatherapie verzichtet; er verstarb 5 Monate nach der Operation. Nur eine Patientin lebte nach einer Operation als einziger therapeutischer Maßnahme länger als 1 Jahr.
Die alleinige Operation ohne nachfolgende Chemotherapie führte bis auf einen Fall zu keiner anhaltenden Heilung. Diese wurde erst durch eine Chemotherapie, bei Auftreten eines Rezidivs, erreicht.

Als adjuvante Chemotherapien wurde das Schema nach de Vita, die COP- und die CHOP-Therapie (siehe Anhang) angewendet. Beim Auftreten eines Rezidivs nach alleiniger operativer Therapie führte die CHOP-Therapie zum Erfolg, während die COP-Therapie keine Remission brachte.
3 der 14 Patienten erhielten überhaupt keine Therapie. 2 verstarben innerhalb eines Monats nach Diagnose, 1 Patient lebt seit 41 Monaten in einem stabilen Zustand, ohne Progredienz beschwerdefrei - dieser Patient zeigte einen Befall des gesamten Gastrointestinaltrakts (Stadium I), sodaß ein operatives Vorgehen nicht möglich war, eine zytostatische Therapie wurde aus uns unbekannten Gründen nicht durchgeführt.
Die Bedeutung der Therapie für die Prognose der Erkrankung läßt sich wegen der geringen Fallzahlen und auf Grund des Fehlens eines einheitlichen Therapiekonzepts nicht statistisch einwandfrei nachweisen.

E. Literaturübersicht

Maligne Non-Hodgkin-Lymphome mit gastrointestinaler Erstmanifestation sind seltene Erkrankungen. Daher erscheint es uns wichtig, unsere Beobachtungen mit den in der Literatur publizierten Daten zu vergleichen. Aufgrund des Wandels in der histologischen Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome und den hieraus resultierenden Problemen der Übertragbarkeit von Resultaten werden in dieser Literaturübersicht nur neuere Arbeiten berücksichtigt. Insbesondere solche, denen die Rappaport Klassifikation zu Grunde liegt.
Dies sind Zusammenstellungen von Hoerr, 1973 (24), Lim, 1977 (32), Lewin, 1978 (31), Blackledge, 1979 (2), Contreary, 1980 (10), Herrmann, 1980 (22) und von Brooks, 1983 (6).

Erstsymptome

Die von uns erfaßten Krankheitssymptome bei Diagnosestellung (siehe Tabelle 6) unterscheiden sich in ihrer prozentualen Häufigkeit nur unwesentlich von den in der Literatur beschriebenen Symptomen. Abdominale Schmerzen gehörten zu den häufigsten, genannten Beschwerden.
Ein Gewichtsverlust in bis zu 50 % der Patienten (31) erscheint bei unserer Patientengruppe mit 14 % unterrepräsentiert.

Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs lag bei 58 Jahren. Prinzipiell waren alle Altersstufen betroffen (18 - 77 Jahre), jedoch zumeist Patienten im höheren Lebensalter. Der Altersmedian unserer Patienten betrug 63 Jahre. Diese Altersverteilung findet sich auch in der durchgesehenen Literatur (Tabelle 10).

Tabelle 10

Vergleich der Verteilung von Alter und Geschlecht

	n	Altersdurchschnitt	Geschlecht (männl:weibl)
Eigene Ergebnisse	22	57,9 Jahre (18 - 77 Jahre)	1,8 : 1
Blackledge 1979	104	51 Jahre (1. - 8. Jahrzehnt)	1,8 : 1
Contreary 1980	112	56 Jahre (4 - 69 Jahre)	1,2 : 1
Herrmann 1980	71	53 Jahre (7 - 82 Jahre)	1,6 : 1
Lewin 1978	117	52 Jahre (3 - 82 Jahre)	1,4 : 1
Brooks 1983	58	61,5 Jahre (1. - 9. Jahrzehnt)	1,2 : 1
Hoerr 1973	44	61 Jahre (24 - 75 Jahre)	2 : 1
Lim 1977	47	58 Jahre (31 - 78 Jahre)	1,5 : 1

Der Altersdurchschnitt reicht von 51 Jahren bei Blackledge bis 61 Jahren bei Hoerr. Die Altersverteilung der Patienten von 3 bis 89 Jahren. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche Geschlecht. Das Verhältnis von männlichen Patienten zu weiblichen reicht von 1,2:1 (10) bis 1,8:1 (2) (Tabelle 10). Contreary fand, daß die weiße Rasse mit 2:1 bevorzugt befallen war. Diese Befunde wurden von Brooks und Herrmann bestätigt. Lewin fand keine rassische Prädisposition.

Stadieneinteilung

Die Ann Arbor Klassifikation war die Grundlage der Stadieneinteilung in den Publikationen von Herrmann, Lewin und Brooks. Da die Ann Arbor Klassifikation, die ursprünglich für die Einteilung des Morbus Hodgkin geschaffen wurde für extranodale und insbesondere gastrointestinale Lymphome nur bedingt geeignet ist, verwendeten Blackledge, Contreary und Lim neue abweichende Einteilungssysteme, in der Hoffnung, daß diese eine bessere Relevanz zu Krankheitsverlauf und Prognose haben.
Die Problematik bei der Stadieneinteilung gastrointestinaler Lymphome wird später diskutiert.
Die Verteilung der Krankheitsstadien in den Arbeiten von Herrmann und von Lewin sind in Tabelle 11 mit jener dieser Arbeit verglichen worden. Übereinstimmend zeigt sich eine deutliche Häufung der Stadien I_E und II_E.

Tabelle 11

Stadien

	I_E	II_E	III_E	IV
Eigene Ergebnisse	41 %	27 %	4,5 %	23 %
Herrmann 1980	34 %	42 %	6 %	18 %
Lewin 1978	49 %	33 %	0	18 %

Brooks verwendete zwar ebenfalls die Ann Arbor Klassifikation, betrachtete aber nur die Stadien des lokalisierten Befalls (I_E und II_E) als primäre gastrointestinale Non-Hodgkin-Lymphome.

Lokalisation

Die Verteilung der Lokalisationen im Gastrointestinaltrakt bei Primärbefall ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12

Lokalisation

	Magen	Dünndarm	Ileozoekal	Dickdarm
Eigene Ergebnisse	68,2 %	9,2 %	13,6 %	4,5 %
Blackledge 1979	37,1 %	39,1 %	5,8 %	18 %
Contreary 1980	60 %	22 %	-	15 %
Herrmann 1980	46,5 %	25,4 %	19,7 %	8,4 %
Lewin 1978	38,4 %	32,9 %	17,8 %	10,9 %

Hieraus läßt sich erkennen, daß der Magen der bevorzugte Sitz eines Lymphombefalls ist, gefolgt vom Dünndarm. Die Ileozoekalregion und der Dickdarm sind zusammengenommen nur in einem Viertel der Fälle betroffen.
Unsere Ergebnisse weichen hier insofern etwas ab, als Dünndarmbefall nur in 9 % der Fälle beobachtet wurde. Freeman, der 1972 die Daten von 2194 Patienten mit einem primären extranodalen Non-Hodgkin-Lymphom analysierte, kam zu folgendem Ergebnis: Befall des Magens in 64,3 %, des Dünndarms in 20,4 %, des Kolon und Rektum zusammen in 15,2 % der Patienten (16).

Histologie

Wie bereits erwähnt, wird in der neueren englischsprachigen Literatur fast ausschließlich die Rappaport Klassifikation zur histologischen Ein-

teilung verwendet. Tabelle 13 zeigt die Verteilung der histologischen Subtypen bei Herrmann (22).

Tabelle 13 (22)

Classification	n	
Histiocytic lymphoma - diffuse	27	
Lymphocytic lymphoma	17	
Poorly differentiated diffuse		10
Poorly differentiated nodular and diffuse		3
Well differentiated diffuse		3
Composite - poorly differentiated diffuse and well differentiated diffuse		1
Mixed histiocytic and lymphocytic	4	
Diffuse		3
Nodular and diffuse		1

Er beobachtet das Auftreten eines diffusen histiocytären Lymphoms (DHL) bei 27 von 48 Patienten (56 %). Dieser histologischen Gruppe entspricht angenähert das immunoblastische und centroblastische Lymphom der Kieler Klassifikation. Die Krankheitsentitäten finden wir nur bei 7 von 22 Patienten (32 %). Lymphocytische Lymphome beschreibt Herrmann in 17 der 48 Fälle (35 %). Diese Gruppe umfaßt in etwa das Immunocytom, das centrocytische und das centroblastisch-centrocytische Lymphom der Kieler Nomenklatur. Fassen wir diese Subtypen zusammen, dann erreichen wir eine Häufigkeit von 11 der 22 Patienten (50 %).

Therapie

In der neueren Literatur wird durchwegs ein operatives Vorgehen als Ersttherapie empfohlen. Zum Teil erfolgt die Diagnose aber auch erst durch eine Laparotomie. Als Operationsverfahren kamen die totale Gastrektomie, die subtotale Gastrektomie, und an Dünndarm oder Kolon Resektionsverfahren mit Anastomosierung zur Anwendung. Die Häufigkeit, mit der kurativ reseziert werden konnte wird bei Contreary mit 58 % für den Befall des Magens, 50 % bei Dünndarm und 49 % bei Kolorektalbefall angegeben. In den übrigen Fällen konnte nur palliativ operiert werden bzw. mußte auf eine Resektion völlig verzichtet werden. Es wurde dann nur eine Biopsie entnommen. Lim gibt die Häufigkeit kurativer Resektion am Magen sogar mit 76 % an. Die perioperative Mortalität, definiert als Tod innerhalb von 30 Tagen post operationem, wird von Lim mit insgesamt 6 % angegeben, wobei allerdings der Anteil der in der Folge einer totalen Gastrektomie verstorbenen Patienten 17 % beträgt. Bei Contreary beträgt die perioperative Mortalität für alle Resektionsverfahren am Gastrointestinaltrakt 9 %.
Die Anzahl der Patienten, die zusätzlich zur Operation eine Strahlentherapie erhielten reicht von 33 % bei Brooks (7) bis 51 % bei Herrmann (21). Hauptsächlich gelangte diese Therapieform zur Anwendung bei den Stadien II und III (57 % bzw. 75 % der Patienten der Stadien II und III), weniger auch bei Stadium I (46 %) und IV (38 %). Die Tumordosis sollte laut Herrmann nicht weniger als 2000 rad. betragen und das Zeitintervall zwischen Diagnose

und Beginn einer Strahlentherapie kürzer als 8 Wochen sein.
Die Anwendung einer Chemotherapie wird erheblich seltener beschrieben. Nur 8 % der Patienten erhielten laut Brooks (6) und 10 laut Blackledge (2) eine adjuvante Chemotherapie, während es bei Contreary (10) 26 % sind. Es gelangten verschiedenste Zytostatikaschemata zur Anwendung, was einen Vergleich sehr erschwert.

Prognose

Als wichtigster prognostischer Faktor wird das Stadium bei Erstdiagnose angesehen. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der 5-Jahres-Überlebenszeit bei Stadium I, II und IV verschiedener Autoren.

Tabelle 14

5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung

Autor	Stadium I	Stadium II	Stadium IV
Blackledge 1979	50 %	48 %	30 %
Brooks 1983 (Magen)	85 %	42 %	-
Contreary 1980	59 %	48 %	-
Herrmann 1980	71 %	57 %	-
Hoerr 1973 (Magen)	83 %	29 %	-
Lim 1977 (Magen)	80 %	40 %	-

Die Lokalisation des Lymphombefalls im Magen ist prognostisch günstiger als ein Befall des Dünndarms oder des Ileozoekalbereichs (Tabelle 15).

Tabelle 15

5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von Stadium und Lokalisation

Autor	Lokalisation	Stadium I	Stadium II
Herrmann 1980	Magen	59 %	48 %
	Dünndarm	25 %	43 %
	Ileozoekal	0	29 %
	Dickdarm	100 %	0
Contreary 1980	Magen	60 %	58 %
	Dünndarm	40 %	38 %
	Dickdarm	50 %	31 %

Lewin bestätigt diese Ergebnisse. Er gibt bei Magenbefall eine 2-Jahres-Überlebensrate von 55 % an, während Dünndarm- und Ileozoekalbefall nur eine Überlebensrate von 42 % bzw. 41 % haben.
Die Histologie, unter Berücksichtigung aller Stadien hat gemäß Brooks, Lewin und Lim keinen oder höchstens einen untergeordneten Einfluß auf die Prognose der Erkrankung. Demgegenüber sieht Contreary eine höhere Mortalität seiner Patienten mit einem Retikulumzellsarkom gegenüber jenen mit einem lymphozytischen Lymphom. In der Gruppe von Herrmann hatten die Patienten mit einem Lymphom des diffusen histiocytären Typs eine signifikant, schlechtere Prognose, als jene mit einem anderen histologischen Typ.
Die prognostische Bedeutung einzelner Therapieschemata wurde unterschiedlich beurteilt. So empfiehlt Blackledge eine möglichst vollständige chirurgische Entfernung des Lymphoms, während er der adjuvanten Strahlentherapie eher distanziert gegenüber steht. Freeman (16) und Connors (9) sind der Ansicht, daß eine postoperative adjuvante Strahlentherapie die Behandlungsergebnisse verbessern kann. Ebenso wird dies von Contreary (10), Hoerr (24) und Lim (32) betont.

Herrmann (21) ist der Ansicht, daß bei einem Lymphombefall des Magens eine alleinige primäre Strahlentherapie ohne vorherige Resektion zu vergleichbaren Resultaten führt, wie operative und adjuvante Strahlenbehandlung. Dies gilt nicht für einen Darmbefall. Herrmann schlägt hier zusätzlich noch eine Chemotherapie vor.
Bezüglich der Wertigkeit einer Chemotherapie bei der Therapie gastrointestinaler Lymphome finden sich keine konkreten Angaben. Selbst Contreary (10), in dessen Gruppe 15 % eine adjuvante Chemotherapie und weitere 11 % eine Kombinationsbehandlung mit Strahlen- und Chemotherapie erhalten hatten, macht keine Aussage über die prognostische Bedeutung der Chemotherapie. Er begründet dies mit der geringen absoluten Zahl der Patienten und der Verschiedenartigkeit der Chemotherapien, die angewendet wurden.
Unsere Therapieergebnisse sind wegen der niedrigen Fallzahl und der wenig einheitlichen Therapieformen bezüglich ihres Einflusses auf die Prognose nicht sicher verwertbar.

F. Diskussion

Die neoplastischen Erkrankungen des lymphoretikulären Systems werden in die Hodgkin'sche Erkrankung und Non-Hodgkin-Lymphome unterteilt. Non-Hodgkin-Lymphome sind selten. Ihre Häufigkeit beläuft sich auf 3 % aller malignen Erkrankungen. Maligne Lymphome entstehen in der Regel in Lymphknoten, seltener, nämlich in 24 % der Fälle, beobachtet man eine Entstehung in extranodalen Organen (16). Zu den Besonderheiten der extranodalen Lymphome gehört, daß sie länger lokal bzw. regional begrenzt bleiben als die nodalen Formen. Dieses Verhalten spiegelt sich auch in ihrer besseren Prognose wieder(38). Mit 38 % stellt der primäre gastrointestinale Befall die häufigste extranodale Manifestation dar. Interessant ist diese Manifestationsart auch deshalb, weil sie sich aufgrund des Beschwerdebildes nicht von den weit häufigeren Karzinomen des Gastrointestinaltrakts unterscheiden läßt, und sich bei entsprechender Therapie prognostisch ganz unterschiedlich verhält.

Die Seltenheit der Non-Hodgkin-Lymphome mit gastrointestinaler Erstmanifestation wird durch die folgenden Zahlen unterstrichen. Von insgesamt 231 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen, die im Klinikum Großhadern in der Zeit zwischen 1978 und März 1983 behandelt wurden, wiesen 22 einen initialen Befall im Gastrointestinaltrakt auf, das sind 9,5 % aller dort diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome und ungefähr 0,3 % aller malignen Erkrankungen. Wegen der Seltenheit dieser Krankheitsgruppe existiert relativ wenig fundiertes Wissen besonders bezüglich einer optimalen Therapie und hiermit im engen Zusammenhang, der Prognose.

Deshalb erschien es uns wichtig zusätzliche Informationen beizutragen. Insbesondere sollte eine Antwort auf die Frage nach der Beziehung von Therapie und Prognose zu Stadium, Lokalisation und Histologie gefunden werden.
Es existieren mehrere neuere Arbeiten, die sich mit dieser Fragestellung befassen. Diese basieren jedoch alle auf der histologischen Einteilung nach Rappaport. Da die Klassifikationen nur bedingt übersetzbar sind und im deutschsprachigen Raum üblicherweise die Kieler Klassifikation für die histologische Einteilung von Non-Hodgkin-Lymphomen verwendet wird, erschien es uns notwendig und gerechtfertigt eine auf der Kieler Klassifikation basierende Untersuchung durchzuführen.
Wir bearbeiteten retrospektiv die Daten von 22 Patienten, anhand der vorliegenden Krankenakten, die zwischen 1978 und März 1983 in den Kliniken des Universitätsklinikums Großhadern wegen einer gastrointestinalen Erstmanifestation eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms behandelt wurden. Wir wollen unsere Ergebnisse mit den in der neueren Literatur beschriebenen Resultaten in Beziehung setzen.

Die Beschwerden, die von Patienten mit einem malignen Non-Hodgkin-Lymphom des Gastrointestinaltrakts genannt werden sind identisch mit jenen, die von Patienten mit einem Karzinom des Verdauungstrakts beschrieben werden. Es sind dies abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, gastrointestinale Blutung und Gewichtsverlust.

Die Erstmanifestation eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms im Gastrointestinaltrakt kann in jedem Alter auftreten. In unserer Studie war der jüngste

Patient 18 Jahre, der älteste 77 Jahre alt. In der Literatur sind Patienten im Alter von 3 bis 82 Jahren erfaßt (2, 6, 10, 16, 22, 31, 32). Hauptsächlich sind jedoch die höheren Lebensaltersstufen betroffen.

Die Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms kann nur histologisch gestellt werden. Zur Gewinnung von Biopsiematerial werden in erster Linie endoskopische Verfahren eingesetzt: Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Rektoskopie. Von 12 gastroskopierten Patienten, wurde bei 9 (75 %) zumindest der Verdacht auf ein Non-Hodgkin-Lymphom gestellt.
Spinelli (52) gibt eine Erfolgsquote von 96 % an. Contreary (10) spricht von 92 % richtiger Diagnosen bei der histologischen Untersuchung von gastroskopisch gewonnenem Biopsiematerial. Oft kann aber erst die histologische Untersuchung des im Rahmen einer Laparotomie entnommenen Magen- oder Darmresektats die Diagnose sichern. Röntgenologische Verfahren wie MDP oder KE bringen wenig Information für die Diagnose. Sie haben jedoch ihre Bedeutung bei der Festlegung des Krankheitsstadiums, dem Staging. Ein Computertomogramm und die Biopsie des Knochenmarks ergänzen diese Untersuchungen.

Es überwiegen bei der gastrointestinalen Erstmanifestation maligner Non-Hodgkin-Lymphome die Krankheitsstadien des lokalisierten oder regional begrenzten Krankheitsbefalls, Stadium I und II.
41 % der Patienten haben ein Stadium I und 27 % ein Stadium II, während 4,5 % der Patienten ein Stadium III und 23 % ein Stadium IV haben. Diese Ergebnisse werden von Lewin (31) und von Herrmann (22) bestätigt.

Ein weiterer Literaturvergleich erwies sich als schwierig, da die Einteilung der Krankheitsstadien der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome gemäß der Ann Arbor-Klassifikation nicht mehr allgemein anerkannt ist. Ursache hierfür ist, daß der Krankheitsverlauf von extranodalen, hier im speziellen Fall von gastrointestinalen Lymphomen unterschiedlich ist. Extranodal entstandene Erkrankungen bleiben länger lokal bzw. regional begrenzt. Nodal entstandene Erkrankungen breiten sich hingegen früher aus.
Der Übergang von der lokoregionären zur disseminierten Erkrankung erfolgt im Ann Arbor Stadium II (36). Es konnte nachgewiesen werden, daß die malignen Non-Hodgkin-Lymphome des Stadiums II mit Befall von mehr als zwei benachbarten Regionen ein prognostisch unabhängiges Stadium darstellen (37).
Musshoff und Schmidt-Vollmer schlugen deshalb eine Unterteilung des Stadiums II der Ann Arbor-Klassifikation in II_1 und II_2 vor und gleichzeitig eine Unterscheidung zwischen Erkrankungen nodalen, lymphatischen Ursprungs und extranodalen Ursprungs (36). Stadium I, III und IV bleiben gegenüber der Ann Arbor-Klassifikation unverändert. Stadium II_1 ist definiert als Befall eines extranodalen Organs einschließlich der regionären Lymphknoten ($II_{1\ E}$), Stadium $II_{2\ E}$ als extralymphatischer Organbefall mit über die regionären Lymphknoten hinausgehendem Lymphknotenbefall. Die klinische Bedeutung dieser Einteilung wurde von Contreary bestätigt (10), der die 5-Jahres-Überlebensrate bei Stadium II_1 mit 72 % angibt; sie beträgt bei Stadium II_2 nur 24 %.
Blackledge (2) schlug 1979 eine völlig neue Einteilung der Stadien für primär gastrointestinale Lym-

phome vor (Tabelle 16). Auch diese Einteilung hat, gemessen an der 5-Jahres-Überlebensrate, prognostische Relevanz.

Tabelle 16

Neue Stadieneinteilung gastrointestinaler Lymphome nach Blackledge

(Eingetragen die 5-Jahres-Überlebensraten der einzelnen Gruppen)

I A	Tumor auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt	75 %
I B	Multiple Tumoren im Gastrointestinaltrakt	
II A	Tumoren mit lokalen Lymphknoten (epigastrische oder mesenteriale)	57 %
II B	Tumoren mit Perforation und Verwachsungen mit umgebenden Strukturen	38 %
II C	Tumoren mit Perforation und Peritonitis	
III	Tumoren mit Lymphknotenbefall über die regionären Lymphknoten hinaus (paraaortal oder weiter)	26 %
IV	Tumor mit Fernmetastasen (Knochenmark, Leber, usw.)	20 %

Lim (32) verwendet die TNM-Klassifikation für Magenkarzinome zur Stadieneinteilung der Non- Hodgkin-Lymphome des Magens. Auch er kann für seine Einteilung in Anspruch nehmen, daß sie prognostisch relevant ist.
Musshoff betonte die Notwendigkeit der Schaffung einer neuen Klassifikation für die Stadieneinteilung extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome (38). Er wies jedoch darauf hin, daß das Vorhandensein einer einheitlichen und international gültigen Stadieneinteilung unerläßliche Voraussetzung ist, um Untersuchungsergebnisse vergleichen zu können. Aus diesem Grunde erscheint eine Abwendung von der Ann Arbor-Klassifikation nur dann gerechtfertigt, wenn eine neue Klassifikation auf Grund einer internationalen Vereinbarung allgemein akzeptiert wird. Diese

Beschränkung erscheint vor allem deshalb notwendig, wenn man die Widersprüche der histologischen Klassifikation bedenkt.
In unserer Untersuchung zeigte sich, daß die Ann Arbor-Klassifikation bestimmte prognostische Gruppen erfaßt: nach Ablauf von 12 Monaten lebten noch alle Patienten mit einer Erkrankung des Stadiums I; es lebten 67 % der Patienten mit Stadium II. Alle Patienten mit Stadium IV waren verstorben, bei einer mittleren Überlebenszeit von 5,5 Monaten. Lewin (31) gibt für das Stadium I eine 2-Jahres-Überlebensrate von 82 %, für das Stadium II von 71 % und für das Stadium IV von 0 % an.
Die Bedeutung des Krankheitsstadiums bei Erstdiagnose ist in der Literatur allgemein anerkannt (2, 6, 10, 16, 22, 31, 32).

In unserer Gruppe war die häufigste Befallslokalisation innerhalb des Gastrointestinaltrakts der Magen mit 68,2 %. die Ileozoekalregion war bei 13,6 % der Patienten, der Dünndarm bei 9,2 % und das Kolon bei 4,5 % befallen. Ähnliche Ergebnisse werden auch in anderen Arbeiten genannt (2, 10, 16, 18, 22, 31), wobei allerdings die Häufigkeit des Magenbefalls zumeist geringer war.

Wir haben für die histologische Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome die Kieler Klassifikation verwendet. Von unseren 22 Patienten hatten 10 (45,5 %) ein Non-Hodgkin-Lymphom hoher Malignität, 12 Patienten (54,5 %) hatten ein Non-Hodgkin-Lymphom niedriger Malignität. Der häufigste Subtyp war das lymphoplasmazytoide Immunocytom mit einem Anteil von 32 %, gefolgt vom lymphoblastischen Lymphom mit 22 %.

Eine Abhängigkeit der Prognose vom histologischen Typ konnte von uns nicht nachgewiesen werden. Auch der Vergleich der Gruppe von Lymphomen niedriger Malignität mit jener von Lymphomen hoher Malignität erbrachte keinen Unterschied bezüglich der 12-Monatsüberlebensrate.
Brooks sieht keinen oder höchstens einen untergeordneten Einfluß der Histologie auf die Prognose. Einige Autoren (Lewin und Lim) bestätigen dies, andere Autoren sehen einen Einfluß der Histologie auf die Prognose. So zeigt Herrmann, daß das Lymphom des diffusen histiozytären Typs eine signifikant schlechtere Prognose hat als Lymphome eines anderen Typs.
Für die Behandlung des primären gastrointestinalen Non-Hodgkin-Lymphoms stehen 3 Verfahren zur Verfügung: die Operation, die Strahlentherapie und die Chemotherapie. Diese Verfahren können einzeln oder kombiniert angewendet werden.
Brooks sieht bei Verdacht auf ein primäres gastrointestinales Non-Hodgkin-Lymphom eine Laparotomie aus folgenden Gründen als unbedingt notwendig an (6):

1. Es ist äußerst wichtig eine absolut verläßliche Diagnose zu haben. Insbesondere die Unterscheidung zwischen einem lymphozytischen Lymphom und einem Pseudolymphom kann durch eine Biopsie allein nicht verläßlich genug gestellt werden.
2. Weniger als die Hälfte der Biopsien liefert die richtige Diagnose und die Zytologie hat einen hohen Anteil falsch negativer Befunde.
3. Auch im CT kann nicht mit Sicherheit zwischen Stadium I_E und II_E unterschieden werden, da vergrößerte Lymphknoten auch reaktiv hyperplastisch sein können.
4. Prognostisch wichtige Faktoren wie Tumorgröße,

Invasionstiefe und möglicher Lymphknotenbefall entgehen einer Biopsie.

5. Eine Perforation großer Tumorgewebe, entweder unbemerkt vor der Resektion oder während einer Therapie, gefährden das gesamte Behandlungsergebnis und können zur Verblutung führen (19, 46).

Die Operation sollte durch eine postoperative, adjuvante Chemotherapie ergänzt werden. Dies erscheint uns auch bei Patienten mit Stadium I, die kurativ operiert werden konnten, äußerst wichtig. Von drei Patienten mit Stadium I, die postoperativ keine Chemotherapie erhalten hatten war bei zwei innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv aufgetreten. Alle Patienten der Stadien I und II mit Operation und anschließender Chemotherapie blieben 12 Monate rezidivfrei.

In der Literatur wird die Operation aus obengenannten Gründen als Therapie der Wahl angesehen. Zur postoperativen Chemotherapie finden sich nur wenig Angaben (2, 6, 10), wobei keine Aussage zur Wertigkeit dieses Verfahrens gemacht wird.

Als postoperative Ergänzung wird in der Literatur für die Stadien II und III und mit Einschränkung auch für die Stadien I und IV eine Strahlentherapie empfohlen (10, 22, 31, 32). Herrmann geht sogar soweit die alleinige Strahlentherapie als adäquate Therapie bei einem lokalisierten Lymphombefall des Magens zu bezeichnen. Bei Intestinalbefall empfiehlt er eine Ergänzung durch eine Chemotherapie (22). Weitgehend außer acht läßt er hier die Gefahr der Perforation und der Blutung eines nekrotisierenden Tumors (10, 19, 46).

Über die Pathogenese gastrointestinaler Lymphome gibt

es keine konkreten Vorstellungen. Brooks postuliert Magenlymphome als bösartige Transformation lange bestehender, lymphozytischer Läsionen des Magens und berichtet von 9 Fällen in denen sich ein Magenlymphom auf der Grundlage eines vorbestehenden Ulkus ventrikuli entwickelte (6). Lewin berichtet über zwei Fälle (31). In unserer Gruppe fand sich bei drei Patienten eine jahrelang vorbestehende Ulkuskrankheit. Die Hypothese der Entstehung eines malignen Lymphoms auf der Grundlage einer lange bestehenden, entzündlichen Veränderung durch mögliche Autoimmunphänomene (16) und prolongierte antigene Stimulation (23) wird durch folgende Beobachtungen gestützt:
dem gemeinsamen Auftreten eines gastrointestinalen Lymphoms mit einer Colitis ulcerosa; eines Morbus Crohn und einer Zöliakie (31, 55), der Verbindung zwischen der Hashimoto Thyreoiditis und dem seltenen Schilddrüsenlymphom (54).
Brooks berichtet über fünf Fälle von Pseudolymphomen des Magens, die Ausgangspunkt eines malignen Lymphoms waren (7). Faris und Saltzstein beschreiben den Fall eines Mannes, der acht Jahre nach Gastrektomie wegen eines Pseudolymphoms an einem generalisierten, histozytären Lymphom verstarb. Brooks und Enterline vertreten die Ansicht, daß das Pseudolymphom eine Veränderung darstellt, die malignes Potential besitzt und somit zum Auftreten eines malignen Lymphoms disponiert (7). Wolf und Spjut hingegen lehnen diesen Schluß bei den vorliegenden wenigen dokumentierten Fällen als zu weitgehend ab (54). Unbestritten ist hingegen die Bedeutung der Pseudolymphome bei der Differentialdiagnose der gastrointestinalen Lymphome (6, 7, 15, 26, 42, 55). Die Diagnose

Pseudolymphom wird ausschließlich histologisch gestellt, wobei die Abgrenzung zu lymphozytischen Lymphomen sehr häufig schwierig sein kann. Ein Pseudolymphombefall findet sich ebenso wie der Lymphombefall an allen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts.
Neben den Non-Hodgkin-Lymphomen kann sich in seltenen Fällen auch ein Morbus Hodgkin extranodal manifestieren. Von 117 Lymphomen mit gastrointestinaler Erstmanifestation, die Lewin untersuchte, waren 2 (1,7 %) Hodgkin-Lymphome (31). Die Unterscheidung von den Non-Hodgkin-Lymphomen erfolgt gemäß den Kriterien von Sternberg und Reed.
Ein Befall des Gastrointestinaltrakts durch ein extramedulläres Plasmozytom ist als seltener Befund in der Literatur beschrieben (47, 49). Scott beschreibt 3 Fälle von extramedullärem Plasmozytombefall des Magens (49), Rygaard-Olsen einen Fall eines Befalls des Dünndarms (47). Beide konnten mittels der Immunperoxidasetechnik die histologische Verdachtsdiagnose bestätigen.
Die differentialdiagnostisch wichtigsten Erkrankungen sind die Karzinome des Gastrointestinaltrakts, insbesondere das Magenkarzinom. Die Unterscheidung zwischen Non-Hodgkin-Lymphomen und Karzinomen hat therapeutische und prognostische Relevanz.
In der Literatur sind fünf Fälle von Patienten dokumentiert die Jahre nach der Behandlung eines malignen Lymphoms des Magens an einem Adenokarzinom des Magens erkrankten (50, 51). Zwei Autorengruppen beschreiben Patienten, die wegen eines Lymphoms mit einer partiellen Gastrektomie (Billroth I oder Billroth II) behandelt und teilweise postoperativ (4 Patienten) bestrahlt worden waren. Die Überlegungen konzentrieren sich auf die Frage, ob das maligne Lymphom, die opera-

tive Therapie oder die Strahlentherapie auslösende Ursache, oder zumindest prädisponierend für das über zehn Jahre später entstandene Adenokarzinom waren. Sellin (50) hält eine ursächliche Bedeutung des Lymphoms oder der Strahlentherapie für wahrscheinlich und sieht die operative Therapie als Ursache an (50), Shani betrachtet dieses Phänomen bei der geringen Anzahl der beobachteten Fälle als eher zufällig.

Zusammenfassend möchten wir folgende Empfehlungen für eine optimale Therapie der gastrointestinalen Erstmanifestation maligner Non-Hodgkin-Lymphome geben: Therapie der Wahl in den Stadien I_E und II_E ist die Operation. Eine Laparotomie mit radikaler Entfernung von Tumorgewebe durch subtotale oder totale Gastrektomie bzw. Darmresektion und die gleichzeitige Entnahme verdächtiger Lymphknoten ist zumeist kurativ. Sie sollte aber in jedem Fall durch eine postoperative Chemotherapie oder Strahlentherapie ergänzt werden. Bei unseren Patienten hat sich gezeigt, daß selbst bei radikalstem Vorgehen (Gastrektomie und Splenektomie) im Stadium I ein Rezidiv auftreten kann, wenn eine postoperative Chemotherapie nicht durchgeführt wird.

Der Radikalität des therapeutischen Vorgehens in diesen Stadien wird eine Grenze gesetzt durch das Alter und den Allgemeinzustand der Patienten. Insbesondere die Strahlentherapie großer Felder des Abdomens wird oft nur sehr schlecht vertragen. Die adjuvante Chemotherapie erscheint bei hoch malignen Non-Hodgkin-Lymphomen sinnvoller als bei niedriger Malignität. In Frage kommen insbesondere das COP-Schema und die CHOP-Therapie, eventuell ergänzt durch Bleomycin.

Bei inoperablem, lokal begrenztem Tumor stehen als therapeutische Verfahren die Strahlen- oder die Chemotherapie zur Verfügung. Beide Therapieformen bergen, wie bereits ausgeführt, die Gefahr der Blutung und der Perforation in sich. Unklar ist, welche im Einzelfall besser ist; dies sollte individuell abhängig gemacht werden von der Histologie und der speziellen Lokalisation des Tumors, und vom Allgemeinzustand des Patienten.
Im Stadium IV erfolgt die Therapie wie bei nodalen, generalisierten Non-Hodgkin-Lymphomen. Basistherapie ist hier die Chemotherapie in Abhängigkeit von der jeweiligen Histologie. Non-Hodgkin-Lymphome niedriger Malignität sollten eine relativ milde Therapie (z. B. COP) erhalten, während bei hochmalignen ein aggressives Vorgehen gerechtfertigt ist (z. B. CHOP eventuell ergänzt durch Bleomycin oder Methotrexat) (5, 21).
Zusätzlich kann bei lokalen Problemen wie Rückenmarkskompression und ZNS-Befall eine lokale Strahlentherapie notwendig sein.
Wir sind uns darüber im klaren, daß die Fallzahlen unserer Untersuchung, aber auch die anderer Autoren, zu gering sind, um statistisch einwandfrei eine Aussage machen zu können. Weitere Studien über diese seltene Erkrankung sind notwendig.

G. Zusammenfassung

Non-Hodgkin-Lymphome sind maligne lymphoproliferative Erkrankungen, die sich in der Regel in Lymphknoten entwickeln, aber in ca. 20 % der Fälle von extralymphatischen Geweben ihren Ausgang nehmen können. Die Ätiologie dieser Krankheit ist noch völlig ungeklärt.

Abdominale Schmerzen, und Übelkeit oder Erbrechen sind häufig Symptome der gastrointestinalen Erstmanifestation maligner Non-Hodgkin-Lymphome. Betroffen sind alle Altersstufen, in erster Linie aber die höheren Lebensaltersstufen. Männer erkranken fast doppelt so häufig wie Frauen. Die Diagnose wird im Rahmen einer histologischen Untersuchung gestellt. Die Differenzierung erfolgte in dieser Arbeit gemäß der Kieler Klassifikation.

Non-Hodgkin-Lymphome können an jedem Ort im Gastrointestinaltrakt gefunden werden. Der Magen stellt die häufigste Befallslokalisation dar. Bei der Erstdiagnose ist die Erkrankung in 68 % der Fälle in einem Stadium I oder II.

Wichtig für die Prognose der gastrointestinalen Erstmanifestation von Non-Hodgkin-Lymphomen ist das Krankheitsstadium bei Diagnosestellung und die angewandte Therapie. Der histologische Typ und die Befallslokalisation scheinen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Therapie der Wahl in den Stadien I und II ist die Operation mit vollständiger Entfernung allen Tumorgewebes ergänzt durch eine postoperative Chemotherapie oder Strahlenbehandlung. Im Stadium IV basiert die Therapie auf der Anwendung von Chemotherapeutika entsprechend den Richtlinien bei generalisierten, noda-

len Non-Hodgkin-Lymphomen. Im Stadium III wird man das jeweilige Vorgehen von der speziellen Befundkonstellation abhängig machen.
Bei optimaler Therapie beträgt die Überlebensrate im Stadium I in den ersten 12 Monaten 100 % und im Stadium II 67 %.

H. Literaturverzeichnis

1. Aisenberg A.C. : Discussion of case 30, Massachusetts General Hospital, clinicopathological conference. N. Engl. J. Med. 297: 209 -210, 1977.
2. Blackledge G., Bush H., Dodge O.G. and Crowther D. : A study of gastrointestinal lymphoma. Clin. Oncology 5: 209 - 219, 1979
3. Brittinger G. et al. (Kieler Lymphomgruppe): Retrospektive Untersuchungen zur klinischen Bedeutung der Kiel-Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome. Strahlentherapie 153: 222 - 228, 1977.
4. Brittinger G. et al. (Kieler Lymphomgruppe): Grundlagen und bisherige Ergebnisse der prospektiven Studie der Kieler Lymphomgruppe über Non-Hodgkin-Lymphome in: Stacher A. und Höcker P. (Hrsg): Lymphknotentumoren. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: 193 - 228, 1979.
5. Brittinger G., Musshoff K., Bremer K. und Meusers P. : Grundlagen und allgemeine Probleme der Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome. Internist 21: 493 - 501, 1980.
6. Brooks J.J. and Enterline H.T. : Primary gastric lymphomas. A clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up. Cancer 51: 701 - 711, 1983.
7. Brooks JJ. and Enterline H.T. : Gastric pseudolymphoma. It's three subtypes and relation to lymphoma. Cancer 51: 476 -486, 1983.

8. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W. and Tubiana M. : Report of the Hodgkin's disease staging classification committee conference on staging in Hodgkin's disease. Cancer Res. 31: 1860 - 1861, 1971.

9. Connors J. and Wise L. : Management of gastric lymphomas. Am. J. Surg. 127: 102 - 108, 1974.

10. Contreary K., Nance F.L. and Becker W.F. : Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. Ann. Surg. 5: 593 -598, 1980.

11. Dawson I.M.P., Cornes J.S. and Morson B.C. : Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. Br. J. Surg. 49: 80 - 89, 1961.

12. von Dogen J.A., Somers R., Burgers J.M.V. and Hart A.A.M. : Staging laparotomies in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: changing ideas on indication. Clin. Oncology 5: 201 - 208, 1979.

13. Dorfman R.F. : Classifications of non-Hodgkin's lymphoma. Lancet 1: 1295 - 1296,1974.

14. Dorfman R.F. : Classifications of the malignant lymphomas. Am. J. Surg. Pathol. 1: 167, 1977.

15. Faris T.D. and Saltzstein S. : Gastric lymphoid hyperplasia: a lesion confused with lymphosarkoma. Cancer 2: 207 - 212, 1964.

16. Freeman C., Berg J.W. and Cutler S.J. : Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 29: 252 - 260, 1972.

17. Gérard-Marchant R., Hamlin I., Lennert K., Rilke F., Stansfeld A.G. and von Unik J.A.M. : Classification of non-Hodgkin's lymphoma. Lancet 2: 406, 1974.

18. Hajnos G., Pirovino M. und Rüttner J.R. : Extranoduläre Manifestation generalisierter maligner Lymphome. Schweiz. med. Wschr. 106: 234 - 239, 1976.

19. Hande K.R., Fisher R.I., de Vita V.T., Chabner B.A. and Young R.C. : Diffuse histiocytic lymphoma involving the gastrointestinal tract. Cancer 41: 1984 - 1989, 1978.

20. Harris O.D., Cooke W.T., Thompson H. and Waterhouse J.A.H. : Malignancy in adult celiac disease and idiopathic steatorrhea. Am. J. Med. 42: 889 - 912, 1967.

21. Herrmann R. : Klinik und Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome. Deutsches Ärzteblatt 48: 2855 - 2860, 1980.

22. Herrmann R., Panahon A.M., Barcos M.P., Walsh D. and Stutzman L. . Gastrointestinal involvement in non-Hodkin's lymphoma. Cancer 46: 212 - 222, 1980.

23. Heule B.V., Vankerken C. and Heimen R. : Benign and malignant lymphoid lesions of the stomach. Histopathology 3: 309 -320, 1979.

24. Hoerr S.O., McCormack L.J. and Hertzer N.R. : Prognosis in gastric lymphoma. Arch. Surg. 107: 155 - 158, 1973.

25. Jackson H. Jr. and Parker F. Jr. : Hodgkin's disease and allied disorders. University Press, Oxford, New York, 1947.

26. Jacobs D.S. : Primary gastric malignant lymphoma and pseudolymphoma. Am. J. of Clin. Path. 4: 379 - 391, 1963.

27. Kennedy B.J. : TNM Classification of stomach cancer. Cancer 26: 971 - 983, 1970.

28. Krüger G.R.F. : Vergleich gegenwärtiger Klassifikationsschemata für maligne Non-Hodgkin-Lymphome. Inn. Med. 1: 23 - 40, 1979.

29. Krüger G.R.F. und Fischer R. : Das maligne Non-Hodgkin-Lymphom. Internist 21: 483 - 492, 1980.

30. Lennert K. and Mohri N. : Histopathology and diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma, In: Lennert K. : Malignant Lymphomas. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.

31. Lewin K.J., Ranchod M. and Dorman R.F. : Lymphomas of the gastrointestinal tract, A study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. Cancer 42: 693 - 707, 1978.

32. Lim F.E., Hartmann A.S., Tan E.G., Blake C. and Meissner W. : Factors in the prognosis of gastric lymphoma. Cancer 39: 1715 - 1720, 1977.

33. Loehr W.J., Mujahed Z. and Zahn D.F. : Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. Ann. Surg. 170: 232 - 238, 1969.

34. Lukes R.J. and Collins R.D. : A functional approach to the classification of malignant lymphoma. Rec. Res. Cancer Res. 46: 18 - 29, 1974.

35. Lukes R.J. and Collins R.D. : Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer 34: 1488, 1974.

36. Musshoff K. and Schmidt-Vollmer H. : Prognosis of non-Hodkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification. Z. Krebsforschung 83: 323 - 341, 1975.

37. Musshoff K., Schmidt-Vollmer H., Lennert K. and Sandritter W. : Preliminary clinical findings on the Kiel classification of malignant lymphomas. Z. Krebsforschung 87: 229 - 238, 1976.

38. Musshoff K. : Klinische Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome. Strahlentherapie 153: 218 - 221, 1977.

39. Nathwani B.N., Kim H. and Rappaport H. : Malignant lymphoma. Cancer 38: 964 - 983, 1976.

40. Nathwani B.N., Kim H., Rappaport H., Solomon J. and Fox M. : Non-Hodgkin's lymphoma, a clinicopathologic study comparing two classifications. Cancer 41: 303 - 325, 1978.

41. Nathwani B.N. : A critical analysis of the classification of non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 44: 347 - 384, 1979.

42. Ranchod M., Lewin K.J. and Dorfman R.F. : Lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract. A study of 26 cases and review of literature. Am. J. Surg. Pathol. 2: 383 - 400, 1978.

43. Rappaport H. . Tumors of the hematopoietic system in Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology: 91: 206 - 227, 1966.

44. Robb-Smith A.H.T., US. National Cancer Institute Working Formulation of non-Hodgkin's lymphomas for clinical use. Lancet 2: 432, 1982.

45. Rosenberg S.A. : National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas, summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 49: 2112 - 2135, 1982.

46. Rosenfelt F. and Rosenberg S.A. : Diffuse histocytic lymphoma presenting with gastro-intestinal tract lesions. The Stanford experience. Cancer 45: 2188 - 2193, 1980.

47. Rygaard-Olsen C., Boedker A., Emms H. C. and Olsen H.A.R. : Extramedullary plasmacytoma of the small intestine. A case report studied with electron microscopy and immunperoxidase technique. Cancer 50: 573 - 576, 1982.

48. Sauer H. und Wilmanns W. : Internistische Therapie maligner Erkrankungen. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1980.

49. Scott F.E.T., Dupont P.A. and Webb J. : Plasmacytoma of the stomach. Diagnosis with the aid of the immunoperoxidase technique. Cancer 41: 675 - 681, 1978.

50. Sellin J., Levin B., Reckard C. and Riddell R. : Gastric adenocarcinoma following gastric lymphoma. Role of partial gastrectomy. Cancer 45: 996 - 1000, 1980.

51. Shani A., Schutt A.J. and Weiland L.H. : Primary gastric malignant lymphoma followed by gastric adenocarcinoma. Report of 4 cases and review of literature. Cancer 42: 2039 - 2044, 1978.

52. Spinelli P., Lo Gullo C. and Pizetti P. : Endoscopic diagnosis of gastric lymphomas. Endoscopy 12: 211 - 214, 1980.

53. Stein R.S., Moran E.M. and Byrne G.E. : Malignant Histiocytosis: complete remission with combination chemotherapy. Cancer 38: 1083 - 1086, 1976.

54. Wolf J.A. and Spjut H.J. : Focal lymphoid hyperplasia of the stomach preceding gastric lymphoma: case report and review of literature. Cancer 48: 2518 - 2523, 1981.

55. Wright C.J. : Pseudolymphoma of the stomach. Hum. Pathol. 4: 305 - 318, 1973.

I. Abkürzungen

cb-cc	centroblastisch-centrocytisches NHL
cc	centrocytisches NHL
CR	Complete Remission (Komplettremission)
CT	Computertomogramm
GH	Klinikum Großhadern München
ib	immunoblastisches NHL
Ic	Immunocytom
KE	Kontrasteinlauf
KH	Krankenhaus
KM	Knochenmark
lb	lymphoblastisches NHL
lc	lymphocytisches NHL
LK	Lymphknoten
MDP	Magen-Darm-Passage
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OP	Operation
PE	Probeexzision
PR	Partial Remission (Teilremission)
SD	Stable Disease (keine Änderung der Erkrankung)

J. Anhang

Zytostatika Schemata (alle entnommen aus 48)

1. Knospe-Schema

Chlorambucil	5 mg/m²	p.o.	Tag 1 bis 3
Prednison	75 mg	p.o.	Tag 1
	50 mg	p.o.	Tag 2
	25 mg	p.o.	Tag 3

2. COPP-Schema

Cyclophosphamid	650 mg/m²	i.v.	Tag 1 und 8
Vincristin	1,4 mg/m²	i.v.	Tag 1 und 8
Procarbazin	100 mg/m²	p.o.	Tag 1 bis 14
Prednison	40 mg/m²	p.o.	Tag 1 bis 14 (nur in den Zyklen 1 u. 4)

Wiederbeginn ab Tag 29

3. COP-Therapie

Cyclophosphamid	400 mg/m²	i.v.	Tag 1 bis 5
Vincristin	1,4 mg/m²	i.v.	Tag 1
Prednison	100 mg/m²	p.o.	Tag 1 bis 5

Wiederholung ab Tag 22

4. CHOP-Schema

Cyclophosphamid	750 mg/m²	i.v.	Tag 1
Adriblastin	50 mg/m²	i.v.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m²	i.v.	Tag 1
Prednison	4 x 25 mg	p.o.	Tag 1 bis 5

Wiederholung alle 3 Wochen

L E B E N S L A U F

14. Oktober 1955	als Sohn von Josef Hackl und Irmgard Hackl in Miesbach geboren
1962 bis 1966	Besuch der Volksschule in Miesbach
1966 bis 1975	Besuch des Neusprachlichen Gymnasiums Miesbach, das ich mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloß; während dieser Zeit, Mitarbeit in der kirchlichen Jugendarbeit
01.07.75 bis 30.04.76	Grundwehrdienst als Sanitätssoldat in Kempten und Ingolstadt, vorzeitige Entlassung nach Erhalt eines Studienplatzes für Medizin
01.05.76 bis 30.11.82	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
30. November 1982	Approbation als Arzt
01.12.82 bis 30.03.83	Grundwehrdienst als Stabsarzt in Mittenwald
seit 1. April 1983	Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Burglengenfeld/Opf.

Ich bin seit 31. Januar 1976 verheiratet. Am 24. Juli 1976 wurde meine Tochter Barbara geboren und am 17. Oktober 1980 meine Tochter Waltraud.